

THÈSES

présentées

A LA FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE LYON

pour obtenir

le titre de DOCTEUR de L'UNIVERSITE de LYON
(mention SCIENCES)

par

M. Rahim RASHIDI

Première Thèse

LA RÉPARTITION ERYTHROPLASMATIQUE DE L'AZOTE ALPHA-AMINÉ EN FONCTION DES VARIATIONS DE $F_{I}O_2$ ET $F_{I}CO_2$ CHEZ LE RAT

Deuxième Thèse

PROPOSITIONS DONNEES PAR LA FACULTE

Soutenues le 10 JUIL. 1965

devant la Commission d'Examen

MM. G. PERES

Président

J.-F. CIER

L. COLOBERT

} Examinateurs

EDITIONS DE L'A.G.E.L.

20, Rue François-Garcin — LYON (3°)

1965

THESES

présentées

A LA FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE LYON

pour obtenir

le titre de DOCTEUR de L'UNIVERSITE de LYON
(mention SCIENCES)

par

M. Rahim RASHIDI

Première Thèse

LA REPARTITION ERYTHROPLASMATIQUE
DE L'AZOTE ALPHA - AMINE
EN FONCTION DES VARIATIONS DE $F_{I}O_2$ ET $F_{I}CO_2$ CHEZ LE RAT

Deuxième Thèse

PROPOSITIONS DONNEES PAR LA FACULTE

Soutenue le 10 JUL. 1965

devant la Commission d'Examen

MM. G. PERES

Président

J.-F. CIER

L. COLOBERT

Examineurs

EDITIONS DE L'A.G.E.L.

20, Rue François-Garcin - LYON (3°)

1965



A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

UNIVERSITE DE LYON

=====

FACULTE DES SCIENCES.

=====

Doyens honoraires

MM. LONGCHAMBON, MOUSSA, GAUTHIER Henri.

Professeurs honoraires

MM. LOCQUIN, de LARAMBERGUE, SOLLAUD, MENTZER, MOUSSA, JAFFARD,
EYRAUD Henri, DEJARDIN, VIRET.

Doyen

M. BRACONNIER

Assesseurs

MM. MESNARD
BOIDIN

Professeurs

MM. LONGCHAMBON	Minéralogie
PETTRE	Chimie industrielle
COURTY	Chimie-Physique
KUHNER	Botanique
MALECOT	Mécanique rationnelle et appliquée
PARIS	Chimie minérale
AUMERAS	Chimie générale II
COLONGE	Chimie organique
JANIN	Physique générale
FLANDRIN	Géologie appliquée
BERNARD	Physique industrielle
DUFAY Jean	Astronomie
NIGON	Zoologie expérimentale
GAUTHIER Henri	Géologie générale
WAUTIER	Zoologie
CHOPIN	Chimie biologique
CUEILLERON	Chimie
BRACONNIER	Calcul différentiel et intégral
EYRAUD Charles	Chimie-Physique appliquée
SARAZIN	Physique nucléaire
BOIDIN	Microbiologie et Mycologie

MM. PERES	Physiologie
MESNARD	Electronique
GRANDMONTAGNE	Physique
BOUTILLIER	Minéralogie
LAFOUCRIERE	Physique nucléaire théorique
DREUX	Chimie organique
TEICHNER	Chimie industrielle
PAVANS de CECATY	Zoologie
MERLIN	Chimie analytique
DUFAY Maurice	Physique de l'Atmosphère
PHILBERT	Physique nucléaire
COHEN-ADAD	Chimie
DAVID Louis	Géologie générale
CHANEL	Psychophysiologie
MAURY	Méthodes Mathématiques de la Physique
DEPRAZ	Physique nucléaire
GAUTHIER Jean	Chimie
GAUME	Physique expérimentale

Professeurs sans chaire

MM. FERON	Mathématiques
LAFORGUE	Physique
LEGAY	Zoologie expérimentale S.P.C.N.
UZAN	Physique S.P.C.N.
CHENEVOY	Géologie appliquée
GINET	Zoologie
ASCH	Physique
MICHEL Pierre	Minéralogie
DUCKET	Biologie végétale
Mlle MAILLOT	Physique
GEVIN	Géologie générale
PONASSE	Mathématiques
d'INCAN	Physique
LEFEBVRE	Mathématiques
PERNET	Mathématiques
CHERY	Physique
BERGEON	Physique C.S.U.
Mlle GAUTHERON	Chimie biologique
DESCOTES	Chimie organique
ERBEIA	Physique
Mme ERICSON	Physique
LEMOIGNE	Botanique

Maîtres de Conférences

MM. MARTEL	Mécanique
MATHIEU	Mécanique des fluides
PICARD Philippe	Mathématiques
DEMARQU	Géologie générale
MICHEL Georges	Biochimie

MM. LEBRETON	Biologie végétale
DAVID Jean	Biologie animale
TOUSSET	Chimie propédeutique
FEUVRAIS	Physique Electricité
PICARD Claude	Mathématiques
SCHMITT	Physique M.P.C.
LAURENT	Chimie organique
ROT	Mathématiques
BETHOUX	Mathématiques T.N.P.
Mle CALAIS	Mathématiques C.S.U.
GUSAKOW	Physique
Mle THOMAS	Chimie minérale

Maître de Conférences adjoint

M. PIERRON Chimie

Conseiller Administratif

M. BURNET

Secrétaire Principal Honoraire

M. ROUX

=====

TABLE DES MATIERES

	page
avant-propos	1
<u>CHAPITRE I</u>	
généralités et aspects historiques	3
<u>CHAPITRE II</u>	
aspects généraux du métabolisme	
métabolisme et régulation	5
1- Anabolisme	5
2- Les processus cataboliques	6
3- Signification de l'amino-acidémie	6
<u>CHAPITRE III</u>	
Le transport des acides aminés dans le sang	7
<u>CHAPITRE IV</u>	
Contrôle endocrinien de l'amino-acidémie	10
1°) l'anté-hypophyse	
a- l'hormone de croissance	10
b- l'hormone corticotrope	11
2°) la Thyroïde	12
3°) les glandes surrénales	12
a- la médullo-surrénale	12
b- la cortico-surrénale	12
4°) les glandes sexuelles	14
5°) le pancréas	15
6°) conclusions	15
<u>CHAPITRE V</u>	
influence du pH et des électrolytes	17
<u>CHAPITRE VI</u>	
influence de la température	19
<u>CHAPITRE VII</u>	
influence des tensions gazeuses	20
A) expériences in vitro	20
B) expérience in vivo	21

DEUXIEME PARTIE

recherches personnelles

page

CHAPITRE I

méthodes et techniques	23
a) dispositif pour l'étude des tensions gazeuses	
dosage des acides aminés	23
1) méthode de FRAME, RUSSEL et WILHELM, modifiée par RUSSEL	24
2) dosage à la ninhydrine (méthode FOLIN)	25
b) méthodes statistiques	26

CHAPITRE II

influence de l'hypercapnie sur l'azote aminé	27
A) résultats expérimentaux	27
B) discussion	31
a) comparaison avec les données de la littérature	31
b) les effets de l'hypercapnie sont-ils spécifiques ?	31
1° Hypothermie	31
2° Acidose	32
3° Hypoxie par effet Bohr	32

CHAPITRE III

variation de l'azote aminé du sang au cours de l'Hypoxie	33
A) résultats expérimentaux	33
B) discussion	36

CHAPITRE IV

variation de l'azote aminé au cours de l'Hyponie hypercapnique (asphyxie)	39
A) résultats expérimentaux	39
B) discussion	42

CHAPITRE V

l'azote aminé dans le sang du rat respirant l'oxygène pur	43
A) résultats expérimentaux	43
B) discussion des résultats	43

CHAPITRE VI

discussion générale des résultats	49
-----------------------------------	----

CONCLUSION

52

TABLE DES TABLEAUX

		page
Tableau	I	28
-	II	29
-	III	30
-	IV	34
-	V	35
-	VI	37
-	VII	40
-	VIII	41
-	IX	44
-	X	45
-	XI	46
-	XII	47
appendice		48

Avant propos

=====

Ce travail a été effectué au laboratoire de physiologie de la Faculté des Sciences de l'Université de Lyon, sous la surveillance de Monsieur le Professeur G. PERES, Directeur du laboratoire.

Qu'il nous soit permis d'exprimer à notre Maître, Monsieur le Professeur G. PERES, toute notre reconnaissance pour l'accueil qu'il nous a réservé dans son service. Pendant la durée de nos recherches, il n'a cessé de nous prodiguer de judicieux conseils et de précieux encouragements, mettant également à notre disposition tous les moyens possibles et nécessaires.

C'est Monsieur le Doyen J.F. CIER qui nous a présenté à Monsieur le Professeur G. PERES. Il nous a toujours réservé l'accueil le plus bienveillant et nous avons suivi avec un grand profit son enseignement magistral. Il nous fait l'honneur aujourd'hui de juger notre travail ; qu'il trouve ici l'expression de nos respectueux remerciements. Nous associons à ceux-ci Monsieur le Docteur COLOBERT, Maître de Conférences, qui a bien voulu siéger au jury de notre thèse.

Nous adressons le témoignage de notre sincère gratitude à M.C. BANGE, Maître-assistant à la Faculté des Sciences, qui malgré ses nombreuses occupations, nous a patiemment aidé avec une grande assiduité et gentillesse et a consacré beaucoup de son temps à nous guider dans notre travail.

Nous devons une grande partie de notre formation technique à Madame BANGE, qui nous a aidé dès le début et n'a pas ménagé sa peine pour faciliter nos recherches.

Nous avons pu suivre l'enseignement pratique de physiologie générale qui est assuré par Mademoiselle WORBÉ, Maître-assistant, chargée de cours à la Faculté des Sciences. Nous la remercions vivement de l'intérêt qu'elle nous a porté à cette occasion.

Il nous est agréable d'exprimer ici tout ce que nous devons à nos maîtres de la Faculté de Médecine de KABOUL, qui ont assuré notre formation première : Monsieur le Professeur SERFATY, actuellement professeur à la Faculté des Sciences de Toulouse.

Nous sommes heureux de dire particulièrement notre gratitude à Monsieur le Professeur Cl. PETITPIERRE, notre ancien Maître à la Faculté de Médecine de KABOUL, aujourd'hui Directeur du Bureau des Bourses d'Etudes de l'O.M.S.

Les années qui ont suivi nous ont amené à bénéficier des enseignements et des conseils d'éminents physiologistes, auprès desquels nous avons eu l'heureuse fortune de nous perfectionner. Qu'ils veuillent bien trouver ici l'hommage de notre admiration et nos sincères remerciements.

Monsieur le Professeur HERMANN, Doyen Honoraire de la Faculté de Médecine de Lyon.

Monsieur le Professeur CHATONNET, Professeur à la Faculté de Médecine de Lyon.

Monsieur le Professeur FLEISCH, Professeur à la Faculté de Médecine de Lausanne.

Monsieur le Professeur BARGETON, Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.

C'est grâce à une bourse de l'Organisation Mondiale de la Santé que nous avons pu effectuer en France le stage au cours duquel nous avons préparé cette thèse. Nous adressons l'expression de nos sentiments de vive reconnaissance à l'Organisation Mondiale de la Santé, ainsi qu'au Ministère de l'Education Nationale du Gouvernement d'AFGHANISTAN et au Rectorat de l'Université de KABOUL.

Nous devons un témoignage particulier de gratitude à Madame BERGER, Directrice du Centre d'accueil des Etudiants Etrangers à Lyon, et à Monsieur BRUN, Professeur à la Faculté de MEDECINE de Lyon et Directeur du Service de Pneumophtisiologie à l'Hôpital Sainte-Eugénie.

La réalisation matérielle de ce travail nous a été grandement facilitée par l'aide que nous ont apportée Monsieur Alain RIGAL, Technicien du C.N.R.S., et Madame Alain, Collaboratrice technique de l'Université. Nous les en remercions beaucoup, ainsi que le service d'Edition de l'Association des Etudiants de Lyon, qui a bien voulu apporter tous ses soins à l'édition de notre thèse.

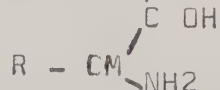
Enfin, nous garderons un bon souvenir de toutes les personnes travaillant au laboratoire, qui nous ont constamment entouré de leur amabilité et de leur sympathie.

CHAPITRE I

GENERALITES ET ASPECTS HISTORIQUES

=====

Les acides aminés sont des corps de formule générale :



Il sont libérés par hydrolyse d'un protide, par exemple l'ovalbumine ou la sérualbumine, pendant 24 heures à l'ébullition, par une solution à 20 % d'acide chlorydrique ou sulfurique.

Les acides aminés naturels sont constitués par une chaîne carbonée, aliphatique, cyclique ou hétérocyclique, portant une ou deux fonctions aminées primaires.

L'hydrolyse des protéines en acides aminés est réalisée dans le tube digestif, sous l'action des enzymes protéolytiques (pepsine, trypsine, peptidases), et au cours de l'autolyse des tissus.

La majeure partie de l'azote des protéines est contenue dans les acides aminés, matériel élémentaire de l'édification des molécules protidiques, apporté par les produits de l'assimilation digestive.

En outre, certains acides aminés sont des précurseurs d'hormones (thyronie, adrénaline, histamine), formées à leurs dépens par des cellules spécialisées, ainsi que d'amines et d'alcaloïdes dans certains végétaux.

Les premiers acides aminés connus furent des produits naturels, dont la découverte remonte, pour certains d'entre eux, au début du XIX siècle. (1)

Cette mise en évidence fut rendue possible par la tendance que les principes immédiats, ainsi découverts, ont à cristalliser au cours de la simple concentration de leurs solutions aqueuses, mais elle fut, cependant, assez laborieuse par suite de la facilité avec laquelle ces principes, toujours multiples et coexistant les uns à côté des autres, dans une même production, donnent des cristallisations mélangées.

Le glycocole ou glycine est le premier acide aminé qui a été obtenu par hydrolyse protidique et c'est en 1820 que BRACONNOT l'a obtenu par hydrolyse de la viande.

La leucine a été aussi trouvée dans l'urine, dans les conditions pathologiques.

L'isoleucine, jusqu'en 1903, n'était pas encore connue : elle a été isolée par décomposition de fibrine et des autres protides par F. EHRLICH.

La neuroleucine a été préparée par la décomposition des protides et tissus nerveux. Cet acide aminé a été isolé par ABDERHALDEN et WEIL en 1913.

La thyrosine a été isolée en 1846, de la décomposition du fromage par LIEBIG.

En 1902, la sérine a été isolée des différents protides par FISCHER, qui établit aussi sa structure.

La cystine est découverte en 1810 par WOLLASTON qui l'a séparée des calculs urinaires et l'a nommée oxide cystique.

Après, la cystine a été isolée des organes différents comme le foie et les reins. Ensuite, BAUMANN a démontré l'existence d'une parenté entre cystine et cystéine.

L'acide aspartique ou acide amino-succénique :

C'est l'asparagine (l'amide de l'acide aspartique) qui a été extraite du jus d'Asparagus par ROBIQUET et VAUQUELIN. Ensuite, en 1827, PLISSON. (), a obtenu l'acide aspartique en faisant bouillir l'asparagine avec l'hydroxyde de plomb. En 1874, il a été isolé par RADZIEJEIASKI et SALKOWSKI () des produits de la digestion tryptique des protides. Sa structure fut établie en 1887.

L'acide glutamique, pour la première fois, a été séparé du gluten du blé en 1866 par RITTHAUSEN ; sa structure a été connue en 1890.

La lysine a été isolée pour la première fois de la caséine en 1889, par DRECHSEL, et sa structure fut découverte en 1900 par ELLINGER.

Arginine : d'abord, DRECHSEL a découvert une substance par décomposition de la caséine, qu'il a appelée hysatinine. Plus tard, en 1894, HEDIN a démontré que ce produit était en réalité un mélange de lysine et d'arginine. E. SCHULZE et STEIGER ont séparé l'arginine à partir de graines de différentes plantes.

L'histidine a été découverte en 1896 par KOSSEL, et, en 1904, sa structure a été connue par PAULY, WINDHAUS, et KROPP.

La proline : elle a été isolée de la caséine par FISCHER ainsi que l'oxyproline.

Le tryptophane a été découvert en 1902 par HOPKINS et COLE.

CHAPITRE II

ASPECTS GENERAUX DU METABOLISME

=====

Métabolisme et Régulation

Le caractère des acides aminés et des protides, à la fois principes constitutifs et aliments, est de représenter, pour chaque cellule de l'économie, un élément plastique indispensable comme principe constituant, et pour la nutrition générale, un combustible préférentiel en tant qu'aliment.

On sait que la loi du cycle azoté est une loi d'équilibre entre les entrées et les sorties. L'organisme ne fait pas de réserves d'azote. Il a besoin d'une certaine quantité d'acides aminés de remplacement, et, ce besoin satisfait, tout le surplus d'acides aminés dans l'alimentation est oxydé avant tout autre aliment.

C'est le foie qui détruit les acides aminés en excès, et la découverte de ce rôle du foie remonte aux premiers travaux de Claude BERNARD sur la glycogénèse.

Les problèmes que soulève la circulation des principes azotés et leur désassimilation, intéressent la nutrition générale (il y a un métabolisme azoté pour toutes les cellules).

RITTENBERG et SCHENHEIMER (2) ont démontré la transformation d'acides aminés en glycocolle, retrouvé dans l'urine sous forme d'acide hippurique contenant des atomes de N 15.

De même, la conversion du glycocolle en sérine a pu être prouvée par l'emploi combiné de N 15 et de C 13 comme traceurs. Il a été également démontré que l'organisme ne fait pas la synthèse de l'histidine (ALBANESE et HOLT)-(2).

Cet élargissement de la notion du pouvoir de synthèse de l'organisme animal par la découverte du passage de l'azote de molécule en molécule d'acides aminés (ou transamination) a modifié considérablement l'étude de ces problèmes.

Il y a lieu, pour éclairer cet exposé, d'étudier séparément :

1° Les processus nutritifs anaboliques (édification des principes constitutifs azotés).

2° Les processus nutritifs cataboliques (utilisation énergétique des acides aminés et élimination des déchets azotés).

3° La signification de l'amino-acidémie :

I - Anabolisme

Actuellement, on sait que les protides sont absorbés à l'état d'acides aminés. Ceci se fait grâce aux enzymes de la muqueuse intestinale, au niveau de laquelle les amino-acides passent dans le milieu intérieur.

Le problème de l'élaboration des protides constitutifs du sang et des tissus est donc de localiser le siège de l'anabolisme azoté.

L'azote aminé dans la veine porte passe au cours de l'absorption digestive de 5 à 15 centigrammes pour 1000 et l'azote polypeptidique de 4 à 10 centigrammes. Dans le sang artériel, la teneur en azote aminé est beaucoup moins forte (4 mmg par litre) : ceci indique l'importance du rôle du foie. De plus, l'amino-acidémie du sang artériel est constante.

D'autre part, la teneur des tissus est beaucoup plus élevée que

celle du sang artériel : (par exemple, 80 milligrammes pour 100 grammes de muscle, 150 milligrammes pour 100 grammes de foie) - 4 -. C'est ainsi que chez le rat, (R. SCHARF, I.G. WOOL -5-) la concentration des divers amino-acides est, en règle générale, de 2 à 4 fois plus élevée dans les tissus musculaires (coeur ou diaphragme) que dans le plasma ; pour 4 amino-acides, la disproportion est beaucoup plus grande, en ce qui concerne le diaphragme, le rapport muscle/plasma est de 75 pour l'histidine, 60,9 pour l'acide aspartique, 33,2 pour l'acide glutamique et 10 pour l'alanine. On peut admettre que les acides aminés sont cap-
tés par les tissus et qu'il y a des échanges directs d'acides aminés entre le sang et les tissus.

On est conduit à admettre une collaboration par toute cellule de ses protides constitutifs aux dépens des acides aminés du sang. Une expérience indique l'activité des tissus à l'égard des acides aminés :

Si on injecte dans la veine d'un chien, en 10 minutes, 12 grammes d'alanine, 5 minutes après, on n'en trouve plus que 1,5 grammes. 9 grammes ont été retenus par les tissus. (6)

II - Les processus Cataboliques

L'utilisation énergétique des acides aminés peut comporter, soit une réaction de désamination oxydative, réaction irréversible, siégeant le plus souvent dans le foie et le rein, soit une réaction de transamination, aboutissant à la formation de certains acides en C3, C4, ou C5 susceptibles d'être intégrés à divers stades de cycles de KRÉBS. Les mécanismes diffèrent d'un amino-acide à un autre, et ne nous étendons pas sur ce sujet, assez éloigné de nos préoccupations.

III - Signification de l'Amino-acidémie

La présence d'acides aminés dans le sang ou amino-acidémie, et leur circulation, revêt une signification à préciser, en raison de la double origine de ces acides aminés.

a) Ils traduisent un courant anabolique d'assimilation (acides aminés d'origine alimentaire non arrêtés par le foie).

b) Ils proviennent également d'un courant catabolique de désassimilation (acides aminés résultant de la protéolyse cellulaire).

Il est impossible de dissocier dans les acides aminés en circulation dans le sang, la part qui ressort à l'une ou l'autre fraction.

En outre, il est une question importante qui se pose à propos de l'acido-aminoémie, celle de savoir dans quelle partie constitutive du sang se trouvent localisés les amino-acides. Nous l'examinerons ci-après.

CHAPITRE III

LE TRANSPORT DES ACIDES AMINÉS DANS LE SANG

=====

Le passage des acides aminés dans le sang, à travers la paroi intestinale, est un fait bien établi depuis les importants travaux de FOLIN et DENIS (1912) - (7) -, et de VAN SLYKE et MEYER - 8 -. On peut se demander si les molécules ainsi présentes dans le sang se trouvent localisées uniquement dans le plasma, ou si les hématies contribuent au transport des acides aminés. Jusqu'à COSTANTINO (1913) on considérait les hématies comme imperméables aux acides aminés. Les tenants de cette théorie estimaient que les substances azotées ne pénétraient dans les globules rouges que si ceux-ci étaient lésés par les anticoagulants employés (oxalate, fluorure, etc...). COSTANTINO (9, 10) mit en évidence deux séries de faits inconciliables avec cette théorie : d'une part, le taux des groupements titrables en présence de formol, est plus élevé dans les hématies que dans le plasma ; d'autre part, les globules rouges peuvent s'enrichir, in vitro, aux dépens de solutions de glycocolle, d'asparagine ou d'hydrolysats de caséine.

Il est remarquable que les faits observés in vitro par COSTANTINO aient été retrouvés par SBARSKY dans de nombreuses expériences, in vivo et in vitro. En effectuant des déterminations chez les chiens nourris ou à jeun depuis un certain temps, SBARSKY (11) a montré que le taux de l'azote aminé du plasma demeure sensiblement constant, alors que celui des hématies subit des variations qui rendent compte des variations observées dans le sang total. L'équilibre entre les hématies et le plasma s'établit assez lentement, ce qui a été confirmé par USSING (1943) : plusieurs heures restent nécessaires pour la diffusion de l'azote aminé du plasma vers les hématies (14, 15).

L'inégalité des concentrations entre le plasma et les hématies a été confirmée par beaucoup d'auteurs. Elle existe aussi bien dans les hématies anucléées des mammifères (16, 17, 18) que dans les hématies nucléées des oiseaux (16) ou des poissons (19).

D'une façon générale, la concentration intracellulaire des amino-acides est supérieure à la concentration extracellulaire.

Pour expliquer cette inégalité, on a proposé diverses théories.

Pour ABDERHALDEN et KURTEN (20), l'absence de relations linéaires entre la concentration de l'azote aminé et celle du sérum, après 45 minutes d'expérience, prouve qu'il s'agit d'un phénomène d'adsorption à la surface de la cellule. En fait, les expériences d'ABDERHALDEN donnent lieu à une critique importante : en effet, les hématies préalablement lavées, étaient mises en suspension dans du sérum physiologique, additionné d'un acide aminé, à la température du laboratoire.

Précisément, HAUSLER (21) a montré en 1926, que si, au début de l'expérience, la courbe de passage de l'azote aminé dans les hématies a une allure intermédiaire entre une courbe d'adsorption et une courbe de diffusion, il n'en est plus de même lorsque l'expérience se prolonge. La fixation par les globules apparaît proportionnelle à la concentration dans le plasma, et on peut invoquer alors un simple phénomène de diffusion.

SBARSKY, sans rejeter le phénomène initial de l'adsorption, remarque que la fixation des acides aminés est un phénomène trop lent pour être justiciable exclusivement de ce processus. Selon lui, la plus grande partie des amino-acides serait liée, de manière très lâche, aux molécules protéiques contenues dans le globule rouge (phénomène de "sorptio"). BOULANGER a repris une théorie analogue, en faisant jouer à l'hémoglobine un rôle important, que nous analysons plus loin de façon plus détaillée.

Les acides aminés représentent, au point de vue électrostatique et stéréochimique, un groupe extrêmement hétérogène. Ainsi, peut-il exister des différences notables dans le passage des amino-acides à l'intérieur des hématies :

USSING (1943) observa que la leucine pénètre rapidement dans les globules, alors que les acides aminés dicarboxyliques du sang, selon toutes probabilités, contenus exclusivement dans le plasma (14,15).

BOULANGER (22) rapporte des phénomènes similaires, et montrent que les acides aminés de la série D se comportent, à cet égard, comme ceux de la série L.

D'ailleurs, des différences sensibles séparent, à ce point de vue, les diverses espèces animales. (CHRISTENSEN -25,24-)

Peut-on établir une relation entre l'entrée des amino-acides dans l'hématie avec leur structure ?

CHRISTENSEN (25) a remarqué que les taux d'entrée sont en rapport direct avec la taille des chaînes hydrocarbonnées, à condition qu'aucun groupe polaire ne soit présent.

La solubilité dans les lipides joue donc un rôle certain, et les expériences rapportées par RIESER (26) sont, à cet égard, très démonstratives :

Les érythrocytes humains, traités par divers enzymes lipolytiques et par des endopeptidases, ne montrent aucune altération des taux de passage de la leucine et de la valine ; en revanche, l'action successive de la trypsine et de la lipase rend les globules rouges imperméables aux amino-acides, sans modifier la pénétration du glucose.

RIESER suggère l'hypothèse de sites de fixation de nature lipidique à la surface de l'hématie.

Mais la solubilité dans les lipides ne suffit pas à expliquer, à elle seule, le passage des amino-acides à travers la paroi de l'hématie.

Elle ne rend pas compte des phénomènes de saturation observés par plusieurs expérimentateurs (RIESER -27-, CHRISTENSEN -28-) ni des phénomènes de stéréospécificité.

CHRISTENSEN a suggéré l'explication suivante :

La molécule d'acide aminé serait fixé sur le transporteur par trois points : deux correspondraient respectivement aux groupements carboxyle et aminé et le troisième à la chaîne hydrocarbonnée.

Ce troisième point d'attache aurait pour effet de favoriser la saturation du transporteur à faible concentration.

A côté de ce transporteur saturable, il existerait, selon CHRISTENSEN (28), plusieurs autres systèmes :

D'une part, un système propre à l'alanine et au glycolle, système montrant le phénomène de saturation, et d'autre part, un mécanisme particulier, non saturable, permettant l'entrée des acides aminés à longue chaîne, mécanisme ne consistant sans doute pas en une simple diffusion aqueuse, puisque le glycolle et l'alanine n'en bénéficient que faiblement.

Le passage des acides aminés du plasma aux érythrocytes, et réciproquement, paraît donc un phénomène fort complexe.

Les faits expérimentaux s'accordent, selon le cas, avec l'hypothèse d'une simple diffusion, aussi bien qu'avec l'idée d'un transport actif. Aussi, pour préciser la nature de ces phénomènes, les physiologistes ont envisagé le rôle éventuel joué par certaines hormones, ainsi que l'influence de divers facteurs physiques (température par exemple) ou chimiques (pH, pO₂, pCO₂). Nous les étudieront dans les chapitres qui suivent.

CHAPITRE IV

CONTROLE ENDOCRINIEN DE L'AMINO-ACIDEMIE =====

De nombreux auteurs ont étudié l'influence des glandes à sécrétion interne sur le métabolisme azoté. Nous résumerons leurs recherches en envisageant dans l'ordre :

- 1° L'hypophyse
- 2° La thyroïde
- 3° La surrénale
- 4° Les glandes sexuelles
- 5° Le pancréas

1° L'ante-hypophyse

Cette partie de l'hypophyse secrète plusieurs hormones, qui modifient le métabolisme azoté. Deux d'entre elles sont aujourd'hui assez bien connues à ce point de vue : l'hormone de croissance (STH) et l'hormone corticotrope (ACTH).

a) L'hormone de croissance :

On sait depuis longtemps, que l'ablation de l'hypophyse arrête la croissance des animaux (29), tandis que l'administration d'un extrait de cette glande accélère le développement somatique du chien, du rat, de la souris (30, 31, 32, 33).

Par la suite, GOLDBERG (1938) a montré que l'insuffisance hypophysaire produit une modification des molécules azotées dans le sérum du chien (34). L'isolement d'une hormone de croissance, à peu près pure, a permis d'étudier les effets métaboliques avec plus de précision (35, 36).

Chez l'animal, auquel on administre de la STH, on note une augmentation du poids et de la taille, s'accompagnant d'une rétention azotée. Celle-ci se manifeste aussi bien si l'animal est intact que s'il a été préalablement hypophysectomisé. En même temps, on constate une diminution de la teneur des acides aminés dans le sang et les tissus (37).

Cette diminution de l'azote aminé du sang sous l'effet de la STH a été observée également chez le chien par BARTLETT et GALLBLER (38), mais, selon ces auteurs, les amino-acides libres subiraient dans les tissus une augmentation concomitante.

A côté de ses effets anaboliques et cataboliques, la STH agit sur le transport proprement dit des amino-acides, au moins au niveau de la plupart des tissus, comme le montre une expérience due à NOALL, RIGGS, WALKER et CHRISTENSEN (39):

La STH est injectée à des rats femelles adultes (une unité par voie intramusculaire) ; on observe au bout de quelques heures, une accumulation dans la plupart des tissus d'un amino-acide non métabolisable, l'acide amino-butyrique.

On a certes des raisons de ne pas juger du comportement des amino-acides naturels sur des expériences relatives à ce composé analogue, si particulier quant à son système de transport, mais il convient de remarquer que des résultats identiques ont été retrouvés in vitro par KOSTYO, HOTCHKISS et KNOBIL (40) et par RAGHYPATHY, THONG et CHAIKOFF (41) en ce qui concerne l'accumulation de la L. histidine, la L. alanine et l'acide amino-isobutyrique dans le muscle.

Le transport dans le sang peut être différent notablement du passage au niveau des tissus, et de nouvelles expériences paraissent nécessaires avant de conclure.

b) L'hormone corticotrope :

Il existe des corrélations fonctionnelles très étroites entre l'hypophyse et les glandes surrénales, si bien que les effets physiologiques de l'ACTH sont assez difficiles à distinguer, chez l'animal normal, de ceux des hormones cortico-surréaliennes.

L'hormone corticotrope est un agent inhibiteur spécifique de la croissance. Elle augmente l'excrétion azotée après avoir élevé la concentration du plasma en acides aminés libres, et LI, GESHWIND et EVANS, sur la base de ces observations, attribuent à l'ACTH un effet opposé à celui de la STH (42). Il reste cependant à déterminer si l'effet est dû à une action catabolique directe de l'hormone, à une intervention sur la répartition érythroplasmatisque de l'azote aminé, ou à une inhibition de la synthèse protéique au niveau des tissus.

Pour étudier ce dernier aspect de la question, BJORNEBOE, RAASCHOU et SONDEGARD (43) ont administré quotidiennement à des chiens, des doses croissantes d'ACTH (de 15 à 160 mg), pendant 29 jours, puis 50 mg de cortisone pendant 10 jours.

Après un tel traitement, la sérum-albumine et la sérum-globuline ne paraissent pas sensiblement modifiées ; il est à noter que, dans la discussion de leurs résultats, les auteurs se sont demandés si la posologie instituée était suffisante pour provoquer des changements.

Le niveau sanguin des acides aminés a été étudié par LUCK et GRIFFIN (44,45), qui ont observé une diminution de l'acido-aminémie chez le lapin et chez le rat normal ou hypophysectomisé, traité par l'ACTH.

Ces résultats sont donc opposés à ceux de LI, GESHWIND et EVANS (42) et il ne paraît pas possible actuellement de les interpréter comme le résultat d'un changement de répartition endocellulaire, car l'influence de l'ACTH sur le passage des amino-acides dans les cellules paraît n'avoir été étudié in vivo que dans le cas des surrénales, avec un analogue structural des amino-acides non métabolisables, l'acide amino-isobutyrique, qui s'accumule dans la cellule sans être incorporé dans les protéines (EICHORN et al -46)

2° La Thyroïde

L'ablation de la glande thyroïde provoque une diminution de la teneur des acides aminés dans le sang chez le chien (47).

D'autre part, l'hyperamino-acidémie provoquée par une injection intraveineuse de glyocolle est également plus courte chez l'homme hyperthyroïdien que chez l'homme normal, et PENDE (47) attribue ce fait à un hyperfonctionnement hépatique, dû à l'hyperthyroïdisme.

Ces observations attestent bien l'intervention de la glande thyroïde dans le métabolisme azoté. Les travaux ultérieurs ont eu pour objet de préciser l'influence de la thyroxine sur le transport et l'utilisation de l'azote aminé du sang.

Suivant BLANCHARD, PENAU et SIMONNET (48), la thyroxine injectée par voie intraveineuse chez le chien ne modifie pas la teneur des acides aminés dans le sang, mais elle s'oppose à l'hyperamino-acidémie provoquée par l'injection de glyocolle. Il en va de même, d'après MARTINI (49) si on injecte de l'iode à la dose de 0,5 mg par kilogramme de poids corporel.

On peut expliquer par des différences de posologie les résultats divergents obtenus par BONDY (50), FARR et ALPERT (51).

L'hyperamino-acidémie constatée par ces auteurs sous l'influence de la thyroxine pourrait être rapportée à une élévation de l'azote aminé intraglobulaire, car, d'après THORNBURN et MATTY (52), la thyroxine a pour effet d'augmenter la fixation par le muscle in vitro, et d'élever in vivo la concentration de l'ammoniac et de l'azote aminé dans le foie et dans le muscle.

3° Les Glandes Surrénales

a) La médullo surrénale :

L'adrénaline a pour effet d'abaisser l'amino-acidémie chez le lapin (53 - 54 - 55) et chez le rat (56). La question s'est posée de savoir si l'on ne doit pas voir dans ce phénomène la conséquence d'une stimulation de l'hypophyse par l'adrénaline, bien connue depuis les travaux de LONG (57) et de FARELL et Mc CANN (58).

X Cette hypothèse repose sur le fait que l'ACTH entraîne, elle aussi, de l'hypoamino-acidémie.

En réalité, l'adrénaline est bien un agent régulateur de l'amino-acidémie, car elle est active aussi bien chez les rats hypophysectomisés (59) ou surrénalectomisés (56) que chez les animaux normaux.

Toutefois, il ne semble pas que des expériences aient été réalisées in vivo ou in vitro, pour définir son rôle éventuel dans la perméabilité de l'hématie aux amino-acides.

b) La cortico-surrénale :

Depuis la publication de LONG, KATZIN, et FRY (1940-60), de nombreux chercheurs ont tenté de déterminer le rôle exact joué par le cortex surrénal dans le métabolisme azoté.

Toutefois, peu d'expérimentateurs se sont intéressés à la question de l'influence du cortex surrénal et des corticostéroïdes sur le taux des acides aminés du sang et sur leur répartition entre le plasma et les hématies.

En effet, les résultats publiés concernent le plus souvent les protéines sériques et leurs diverses fonctions. Ils sont contradictoires, les uns observant à la suite de la surrénalectomie de l'hypoprotéïnémie (BAKER et MILLER -61-, LEVIN et LEATHAM -62-, LEATHAM -63-, SHACTER et ENTENMAN -64-, WHITE et DOUGHERTY -65-) alors que d'autres auteurs constatent une augmentation du taux des protéines sériques, (HASTINGS et COMPERE -66-, LEVIN, LEATHAM et CRAFTS -67-).

Une expérience cinétique menée chez le rat a permis à CORDIER et PERES (68) d'ordonner des résultats en apparence si opposés :

outre les divergences imputables à la diversité des espèces employées au cours de ces études, on doit retenir que les diverses fractions ne suivent pas la même évolution après l'opération : la protéinémie subit une chute nette dans les 24 premières heures après l'intervention, et la diminution s'accroît dans le cours de la deuxième semaine. Le taux de la fraction globulinique diminue le premier jour et augmente ensuite progressivement pour dépasser la valeur normale après deux semaines ; le taux de la fraction albuminique baisse dès le premier jour, et diminue ensuite légèrement.

L'injection des hormones aux animaux surrénalectomisés corrige le plus souvent les troubles de la protéinémie (61 - 64 - 65 - 68 - 69 - 70) alors que chez l'animal normal, l'injection d'hormones provoque des effets contradictoires (71 - 72).

En ce qui concerne les acides aminés, les variations constatées dans le sang et les tissus à la suite de l'injection des 11 oxy-corticostéroïdes, ne sont pas moins contradictoires. Certains auteurs ont conclu à une augmentation du taux de l'azote aminé du sérum (73), mais d'autres n'ont décelé aucune modification et quelques expérimentateurs ont observé occasionnellement une chute de l'acido-aminémie (74 - 75).

On doit à CORDIER et PERES une investigation rationnelle de cet important problème (72 - 76). En procédant, chez le rat normal ou surrénalectomisé, à des injections isolées ou répétées de divers corticostéroïdes, ces auteurs ont observé les faits suivants :

Avec une injection unique, 6 heures après l'injection, les effets de la cortisone, de l'hydrocortisone et de la désoxycorticostérone s'exercent diversement selon la dose employée : la dose la plus faible de celles qui ont été étudiées (2,5 mg pour un rat de 150 g environ) entraîne l'élévation de l'azote aminé plasmatique (76). L'aldostérone (0,1 mg) provoque au contraire une chute de cette fraction dans le plasma (77 - 78). Lorsqu'on a procédé à des expériences chroniques, comportant pendant 7 à 12 jours des injections quotidiennes, on n'observe aucun effet des doses faibles (2,5 mg), et seule la cortisone, à dose élevée de 10 mg par animal et par jour, déclenche une hausse des taux de l'azote aminé du plasma, atteignant 15 % (72).

Il est à noter que l'aldostérone, étudiée cinétiquement, provoque une baisse de l'azote aminé plasmatique dans les premiers jours de l'expérience, puis le taux revient à la normale, bien que le traitement soit poursuivi (77).

Des résultats analogues ont été obtenus par RYAN et CARVER (1963). Ces auteurs ont montré (79), grâce à une étude chromatographique, que le taux de l'azote aminé libre, aussi bien que des autres substances dosées par la ninhydrine (urée, taurine et ammoniac en particulier) est significativement plus élevé lors des expériences aiguës ; en revanche, il diminue lors d'expériences chroniques et ceci se trouve masqué si l'on se fie aux déterminations par la ninhydrine, par suite d'une augmentation de la taurine et plus encore de l'urée du plasma.

Le rôle des hormones corticosurrénales est donc particulièrement complexe. Si elles agissent dans les processus de néoglucogénèse, elles interviennent également dans le passage des acides aminés du sang aux tissus. Une expérience de NOALL et al. (39) est à citer à ce propos :

Si on injecte de l'hydrocortisone à des rats ayant reçus au préalable un analogue structural des acides aminés, l'acide α -amino-isobutyrique, on constate deux heures après l'injection de l'hormone une accumulation dans le foie de cet acide aminé, beaucoup plus forte que chez les rats normaux. Le taux de l'acide amino-isobutyrique du sérum n'est pas modifié par ce traitement. Du reste, on observe de grosses différences d'un tissu à un autre : la diminution de l'accumulation, dans les muscles squelettiques de rat, de l'acide α -amino-isobutyrique, de la L. lysine et de la L. phénylalanine, observée après un traitement à la cortisone par WOOL et coll. (80) serait imputable à une modification du transport des amino-acides, d'après les auteurs qui ont constaté ultérieurement un ralentissement de la protéinogénèse (81 - 82).

Un effet inhibiteur des corticostéroïdes sur le transport des amino-acides est également mentionné par BLECHER (83).

4° Les Glandes Sexuelles

Les glandes sexuelles paraissent exercer une influence marquée sur la distribution de l'azote aminé entre le plasma et les hématies.

Les travaux de JOSEPHSON et DAHLBERG -84-, sur la répartition des molécules azotées dans le sang selon le sexe, ont été confirmés par les recherches récentes de BJORNESJO, sur cette répartition.

D'une part, l'azote aminé plasmatique et l'urée du plasma et des globules sont plus élevées chez les hommes que chez les femmes ; l'inverse s'observe pour l'azote aminé intraglobulaire, si bien que le rapport érythroplasmique vrai, compte tenu de la teneur en eau du plasma et des hématies, est plus élevé chez la femme.

D'autre part, on observe pendant le cycle menstruel une élévation systématique pendant la troisième semaine du cycle.

L'injection d'hormones sexuelles provoque des modifications du métabolisme azoté, qui ont retenu l'attention de nombreux chercheurs : KOCHAKIAN -86-, THORN -87-, LELU -88-, ASCHKENAZY -89-, TREMOLIERES -90-.

En ce qui concerne l'azote aminé du plasma, toutefois, la plupart des expériences n'ont pas mis en relief des variations très nettes sous l'effet d'injections d'hormones, males ou femelles (91 - 92).

Une expérience utilisant l'acide α -amino- isobutyrique, non métabolisable par les tissus, a montré un accroissement de la concentration de cet acide par l'utérus immature : le rapport entre les concentrations dans le tissu et dans le plasma passe de 4,90 à 13,60 chez des rats femelles âgés de 3 semaines, ayant reçu 0,1 microgramme d'oestradiol (39).

5° Le Pancréas

L'intervention de l'insuline dans le métabolisme glucidique, en particulier au niveau du foie et du muscle, a suscité un nombre considérable de travaux.

Quelques auteurs se sont intéressés aux interrelations avec le métabolisme protidique. On sait ainsi que l'insuline diminue la teneur des amino-acides dans le sang de l'homme, du lapin et du rat (93 - 94 - 95).

L'insuline exerce cet effet non seulement chez le rat normal, mais également chez le rat hypophysectomisé (96) alors qu'elle est inefficace chez le rat surrénalectomisé (97).

En ce qui regarde l'intervention de l'insuline dans la diffusion intracellulaire des acides aminés, on peut citer un travail récent de EICHORN (46), d'après lequel, l'insuline augmente l'accumulation intracellulaire de l'acide amino-isobutyrique chez le rat fonctionnellement nephrectomisé.

6° Conclusions

Un travail expérimental considérable a été effectué en vue d'élucider le rôle des diverses hormones. Néanmoins, pour indiscutables que soient dans la plupart des cas les effets endocriniens, les mécanismes mis en oeuvre demeurent toujours mystérieux.

Même lorsqu'une accumulation intracellulaire est mise en évidence, il est impossible, en effet, de savoir si l'effet observé résulte bien d'une intervention dans le transport des amino-acides ; il peut tout aussi bien être dû à une modification d'autres métabolismes (comme le métabolisme glucidique) ou à une interaction avec certains systèmes de transport actif, tels ceux dont paraissent dépendre les mouvements des électrolytes.

Bien plus, en tenant l'effet hormonal pour direct, il est nécessaire d'en étudier le retentissement sur la synthèse protéique, celle-ci paraît être en partie liée à la concentration des acides aminés disponibles dans la cellule (98) et modifie celle-ci à tout instant, même pour des amino-acides faiblement métabolisables.

Mais les interrelations entre ces deux phénomènes sont encore, comme le remarque SEGAL (1964-99) du domaine de la pure spéculation.

Enfin, il demeure possible d'envisager la concentration intracellulaire des acides aminés comme la résultante de deux mouvements de sens inverse, le flux entrant et le flux sortant, difficiles à étudier séparément.

CHAPITRE V

INFLUENCE DU pH ET DES ELECTROLYTES

=====

Le pH du milieu de suspension paraît exercer un effet important sur la répartition des amino-acides.

In vitro, on a montré que le pouvoir de capture des acides aminés par les érythrocytes diminue quand le pH s'élève, et réciproquement (SBARSKY -11-). Ce résultat n'a pas été retrouvé par BOULANGER (22).

Il n'est pas exclus qu'à côté d'un effet direct du pH sur la fixation des acides aminés par l'érythrocyte, on ne doive invoquer un effet indirect, consécutif à une modification de tout l'équilibre électrolytique par une variation du pH. En effet, des expériences déjà anciennes, dues à DOEMIN (100) et rapportées par SBARSKY (101) ont montré que l'addition de KCL diminue la capacité d'accumulation des globules rouges, alors que l'addition de NaCL augmente la fixation intraglobulaire de l'azote aminé.

De nombreux travaux dûs à CHRISTENSEN ont montré l'importance considérable exercée par la concentration extracellulaire du potassium dans la régulation du transport des amino-acides dans la cellule (102-103). De plus, l'entrée des amino-acides s'accompagne d'une sortie de potassium quasi stoechiométrique, et, dans ce cas, il suffit d'enlever la concentration extracellulaire du potassium pour déplacer les amino-acides accumulés par la cellule.

Simultanément, le sodium varie à l'inverse du potassium. CHRISTENSEN a pu montrer ultérieurement (1958) que seul, le taux intracellulaire du potassium est à prendre en considération ; en particulier, dans les expériences de courte durée, l'abaissement du potassium extracellulaire est sans effet immédiat sur l'entrée des amino-acides, alors que l'abaissement du potassium intracellulaire provoque une diminution immédiate de l'entrée du glycolyse, même à des concentrations extracellulaires de potassium normales.

Le passage de l'azote aminé dans les cellules paraît donc dépendre du maintien d'une haute concentration en potassium à l'intérieur des cellules (104).

Certains auteurs ont voulu aller plus loin et ont admis l'existence d'un transporteur commun aux amino-acides et au potassium (GUNTHER et al. 1961 - 105 ; NATHANS et coll. 1960 - 106). On a toutefois émis beaucoup d'objections contre une telle hypothèse (CHRISTENSEN 1960 - 107 ; GONDA et QUASTEL 1962 - 108) et, en utilisant les glucosides toni-cardiaques, KOSTYO et SCHMIDT ont pu dissocier les effets de ces drogues sur le transport des amino-acides et sur le transfert ionique, et ont également montré que l'ATP ne paraît pas nécessaire à ce transport.

De même RAISZ et O'BRIEN (110) ont pu démontrer qu'il n'y a pas de modifications de l'accumulation de l'acide α -amino-isobutyrique par les glandes parathyroïdes lorsqu'on augmente la concentration du phosphate minéral dans le milieu d'incubation ; mais la pénétration

de cet acide diminue en l'absence de phosphate.

Ces derniers travaux concernent des tissus variés et non le sang.

Il en est de même des rares recherches concernant l'effet d'autres électrolytes, calcium et magnésium, sur la perméabilité cellulaire aux acides aminés. L'entrée dans la thyroïde, le rein, le muscle et le foie de l'acide amino-isobutyrique (AIB) n'est pas modifié par le calcium, alors que ce cation exerce un effet inhibiteur vis à vis de l'accumulation in vitro de l'AIB, par les glandes parathyroïdes (110). En revanche, l'augmentation de la concentration du magnésium dans le milieu d'incubation accroît l'accumulation de l'AIBS dans la parathyroïde.

CHAPITRE VI

INFLUENCE DE LA TEMPERATURE

=====

C'est à USSING (15) que l'on doit l'étude systématique de l'influence de la température sur la fixation des amino-acides par les érythrocytes.

USSING a montré que, si l'on place des échantillons de sang pareillement enrichis en leucine à diverses températures (0, 20 et 37°), le passage de la leucine dans les hématies est proportionnel au temps et à la température.

De même, DEQUIDT a constaté qu'une élévation de température de 20° à 37°5 abrège considérablement la durée du passage de l'azote aminé du plasma dans les hématies (III).

Ceci n'est pas en faveur d'une simple adsorption des amino-acides, qui devrait au contraire diminuer quand la température croît.

CHAPITRE VII

INFLUENCE DES TENSIONS GAZEUSES

=====

A) Expériences in vitro

L'idée d'étudier les effets des tensions gazeuses sur la perméabilité des hématies aux amino-acides est justifiée par plusieurs sortes de raisons.

D'une part, on est en droit de se demander si le passage des acides aminés du plasma à l'intérieur de la cellule est, comme c'est le cas de nombreux systèmes de transport actif, en relation avec les processus glycolyse aérobie.

D'autre part, le caractère amphotère des acides aminés permet de supposer qu'ils participent, à l'instar des électrolytes, au transport de l'oxygène et de l'anhydride carbonique dans le sang.

Précisément, BOULANGER et DUCOUROUBLE (112) ont été amenés, en 1950, à suspecter ce deuxième rôle des tensions gazeuses sur les échanges érythroplasmatiques d'acides aminés. Après avoir ajouté de l'alanine à du sang citraté, ou hépariné, ils constatent que l'oxygénation de cet échantillon pendant 10 à 20 minutes, à la température de 37°5, entraîne une diminution de l'azote aminé du plasma.

Comme le plasma ne contient pas d'amino-deshydrogenase, l'hypothèse la plus plausible consiste à penser que l'azote aminé est passé dans les hématies.

Une expérience imaginée par ces deux auteurs leur a permis de confirmer le bien-fondé de cette manière de voir : le sang recueilli sur anticoagulant est additionné d'acide aminé dissous dans une très petite quantité de solution physiologique de NaCl.

On prélève un premier échantillon témoin, puis on oxygène le sang à 37° pendant 15 minutes. On prélève alors un deuxième échantillon, avant de faire passer un courant de gaz carbonique pendant 20 minutes. On effectue un troisième prélèvement ; chaque échantillon est immédiatement centrifugé, le plasma est séparé des hématies, et les dosages effectués dans le plasma montrent les faits suivants :

- Il s'agit bien d'une migration de l'amino-acide du plasma vers les hématies et vice-versa.
- L'oxygénation entraîne une chute du taux de l'amino-acide dans le plasma ; après passage de CO₂, le taux est rétabli à sa valeur initiale (parfois à une valeur un peu supérieure).
- La désoxygénation du sang sous pression réduite a une action identique à celle d'un courant de CO₂ ; ceci permet de penser que le CO₂ agit moins par sa présence et par l'abaissement de pH qu'il entraîne, qu'en favorisant la dissociation de l'oxy-hémoglobine primitivement formée.
- On retrouve au cours de ces expériences les différences de comportement qui opposent les acides mono-aminés, mono-carboxyliques aux acides décarboxyliques. Si les premiers, comme la leucine, migrent dans les globules pendant l'oxygénation du sang, il n'en est pas de

même des seconds, même lorsque l'on prolonge le temps d'oxygénation

Fait important à noter, le passage des amino-acides du plasma vers les hématies s'effectue de la même manière si on transforme l'hémoglobine, non pas en oxyhémoglobine, mais en carboxyhémoglobine.

Le retour à l'état initial est plus laborieux, ce qui tient à la plus grande stabilité de la carboxyhémoglobine. C'est donc la transformation de l'hémoglobine en oxyhémoglobine qui détermine l'entrée des amino-acides dans la cellule : il se formerait, d'après BOULANGER et DUCOUROUBLE, une combinaison assez lâche entre les acides aminés et les molécules protéiques des érythrocytes.

Ultérieurement, DEQUIDT (111) a précisé que les phénomènes observés sont reproductibles de part et d'autre d'une membrane de cellophane, ce qui élimine l'hypothèse d'une intervention de CO_2 par acidification du milieu.

De plus, DEQUIDT a montré que le phénomène est proportionnel à la concentration de l'acide aminé dans le plasma, et au nombre des érythrocytes présents dans le sang.

Enfin, la vitesse de pénétration dépend de la température, mais, même à la température du laboratoire, les phénomènes observés par BOULANGER et DUCOUROUBLE se manifestent, bien qu'à une vitesse plus lente.

En ce qui concerne la première hypothèse que nous avons évoquée au début de ce chapitre, la liaison entre l'entrée des amino-acides dans la cellule et les processus de glycolyse aérobie, on ne peut citer qu'un petit nombre de faits expérimentaux, rapportés par CHRISTENSEN, RIGGS et RAY : il apparaît que l'entrée du glycolle et de l'alanine dans le globule rouge n'est sensible, ni aux inhibiteurs respiratoires (cyanure), ni au manque d'oxygène.

Ceci s'observe aussi bien pour les hématies nucléées du canard que pour les hématies anuclées de l'homme. Ceci est d'autant plus remarquable que l'adsorption des amino-acides par les tissus, in vitro, requiert presque toujours de l'oxygène (STERN, EGGLETON, HEMS, et KREBS - 1949 -113-, CHRISTENSEN et STRICKER).

Il est à noter, toutefois, que très souvent les atmosphères anaérobiques contiennent un peu de l'anhydride carbonique (par exemple $\text{N}_2 = 95\%$, $\text{CO}_2 = 5\%$), si bien que les résultats ainsi obtenus sont peut-être d'interprétation moins simple qu'il ne paraît de prime abord.

B) Expériences in vivo

En dépit du très grand nombre d'expérimentateurs qui se sont intéressés aux conséquences biochimiques des modifications des tensions gazeuses de l'air inspiré, on trouve peu de déterminations relatives à l'azote aminé du sang.

Nous les mentionnerons à leur place, à propos de la discussion des résultats et nous nous bornerons à résumer ici les travaux les plus importants, effectués dans ce laboratoire, qui ont permis les conclusions suivantes :

Chez le rat normal, étudié par G. PERES (115), l'hypercarbie et l'asphyxie progressive provoquent, au bout de 5 heures, une augmentation nette de l'azote aminé du sang.

L'hypoxie progressive révèle des effets complexes : on observe d'abord une diminution du taux de l'azote aminé, puis, lorsque le taux d'oxygène n'est plus que de 5 %, une importante hyperacidémie. Chez l'animal privé de surrénales, l'hypoxie ne modifie le taux de l'azote aminé qu'au cours de période préagonique.

Chez la rascasse, CORDIER et CHANEL (116 - 117) ont montré que l'anoxie progressive par confinement entraîne une élévation importante de l'azote aminé du plasma. Ce phénomène ne se produit que pour des anoxies assez longues (6 heures environ). L'anguille, qui supporte apparemment beaucoup mieux l'anoxie, ne présente aucune variation de l'azote aminé plasmatique après 4 heures de confinement (CORDIER, BARNOUD et BRANDON - 118).

Chez la tanche, étudiée par BARNOUD et PERES (119), le confinement asphyxique provoque une élévation de la teneur du plasma en azote aminé libre, et une diminution importante de la teneur des hématies. Le plasma paraît donc s'enrichir aux dépens des hématies, qui libèrent d'autant plus d'azote aminé que le temps de confinement est plus long.

On ne peut manquer d'être frappé du parallélisme existant entre les résultats obtenus in vivo et les modifications de la perméabilité des hématies sous l'effet du manque d'oxygène, observées par BOULANGER et ses collaborateurs.

Il apparaît nécessaire de déceler si précisément, les phénomènes observés sont bien spécifiques (et caractéristiques du manque d'oxygène ou de l'hypercarbie), et pour cela, il convient d'examiner les effets de modifications modérées des tensions gazeuses, telles que les animaux ne se trouvent pas dans une période préagonique.

Une telle étude doit, en outre, être conduite d'une manière cinétique, afin d'observer l'évolution des phénomènes et de la comparer éventuellement à celle d'autres paramètres physiologiques déjà connus ou en cours d'études au laboratoire dans des conditions identiques.

Ce sont ces deux objectifs que nous avons tentés d'atteindre, en effectuant l'expérimentation systématique dont nous allons rapporter maintenant les résultats.

2ème PARTIE

RECHERCHES PERSONNELLES

CHAPITRE I

METHODES ET TECHNIQUES

=====

Avant d'exposer les résultats que nous avons obtenus dans l'étude expérimentale des variations de l'azote α -aminé du sang sous l'influence des tensions gazeuses, nous décrirons l'appareillage que nous avons utilisé pour nos expériences et nous indiquerons le mode expérimental que nous avons suivi pour le dosage de la fraction qui nous intéresse.

Enfin, nous préciserons les méthodes statistiques mises en œuvre pour l'analyse des résultats.

a) Dispositif pour l'étude des tensions gazeuses

On a utilisé dans ces expériences des rats albinos mâles, de race SHERMAN, provenant d'un même élevage (1) et dont les poids étaient compris entre 200 et 380 grammes.

Les animaux sont placés par groupes de 4 ou 5 dans un cylindre en plexiglas qui communique aux deux extrémités avec un gazomètre de TISSOT préalablement rempli d'un mélange de gaz de composition connue.

La circulation de ce mélange, périodiquement renouvelé pendant l'expérience, est assurée à l'aide d'une pompe.

Dans les expériences d'hypéroxye et d'hypoxie, le CO₂ produit par les animaux est fixé dans un absorbeur à chaux sodée au fur et à mesure de sa production.

Après des durées déterminées d'inhalation, ces animaux ont été décapités et, tout de suite après, le sang a été recueilli dans un tube hépariné.

Le traitement du sang diffère selon la méthode de dosage suivie :

Dans notre travail, nous avons effectué nos dosages par deux méthodes que nous décrivons ci-après :

Dosage des acides aminés

Les méthodes récentes nous permettent de faire l'analyse des acides aminés d'une façon très précise.

Le dosage des acides aminés constituent des opérations importantes en elles-mêmes, par exemple dans l'étude de la constitution des humeurs, tissus et excréta.

D'autre part, elles sont à la base de la détermination de la structure des peptides et des protides (ENDRALL et WYMAN -120-, AFENSEN et REDFIELD -121-, DENSUELLE -122-, HILL -123-).

Des mélanges complexes qui sont les productions des êtres vivants, plus ou moins riches en protides, on peut extraire les α -amino-acides

(1) Centre d'élevage de l'Université de Poitiers

naturels qui s'y trouvent originellement ou après mise en jeu des phénomènes d'hydrolyse fermentaire ou chimique qui les libèrent des protéines, dont ils sont les constituants principaux.

Depuis la découverte de BRACONNOT, les efforts des chimistes, parmi lesquels il convient de citer surtout :

SCHUTZENBERGER, KOSSER, EMIL FISCHER, ABDERHALDEN, HOPKINS; DAKINS et CHERBULIEZ ont tendu à perfectionner les techniques d'extraction de ces corps pour les rendre plus générales, plus complètes et plus quantitatives.

Actuellement, des méthodes qui portent le nom de ces savants permettent l'extraction et la séparation des différents α -amino-acides naturels : ceux qu'on isole par simple cristallisation (tyrosine, cystine), ceux qu'on extrait et sépare après les avoir fait passer à l'état d'ether (acides mono-aminés), ceux qu'on extrait et sépare après les avoir précipités sous la forme de combinaisons avec l'acide phosphotungstique (acides diaminés).

L'identification de la fonction (amino-acide) se fait pratiquement par des réactions colorées, parmi lesquelles la réaction à la ninhydrine est la plus employée.

Citons aussi la condensation avec l'acide B naphtoquinone-sulfonique qui donne une coloration rouge brun (FOLIN).

Le dosage de l'azote aminé peut se faire par formol-titration (SORENSEN), ou quand on désire une précision plus grande, par l'une des méthodes gazométriques de Van SLYKE : celle à l'acide nitreux ou à la ninhydrine ; la première libère en principe l'azote de tous les groupes aminés libres, tandis que la seconde nécessite la proximité d'un carboxyle libre : celle-ci est donc plus spécifique de la fonction amino-acide non substituée.

Le dosage spécifique de chaque amino-acide fait l'objet que nous ne décrirons pas en détail dans ce travail, où nous nous sommes attachés principalement à la détermination de l'azote aminé total.

Les deux méthodes que nous avons employées sont les suivantes :

- 1) Méthode de FRAME, RUSSEL, WILHELM, faisant appel à la B naphtoquinone.
- 2) Méthode de FOLIN utilisant la réaction à la ninhydrine
- 1) Méthode de FRAME, RUSSEL, et WILHELM (124), modifiée par RUSSEL (125).

Le principe de dosage est le suivant :

L'acide B naphtoquinone-sulfonique en solution alcaline se combine aux groupes α -aminés pour former des composés colorés, de couleur rouge orangée. Dans des conditions bien déterminées, l'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration de l'azote aminé, suivant la loi de BEER-LAMBERT.

On peut donc effectuer une mesure photométrique, en se plaçant en maximum d'absorption, correspondant à la longueur d'onde de 490 m μ .

Nous avons employé pour ce dosage un photomètre de MEUNIER en utilisant l'écran 49 correspondant à la longueur d'onde optimale. La courbe d'étalonnage est réalisée, comme l'indiquent FRAME, RUSSEL et WILHELM, à l'aide d'une série croissante de dilution d'une solution standard contenant un mélange d'acide glutamique et de glycocolle, qui reflète la composition du sang.

Il est à noter que certaines substances autres que les acides aminés libres peuvent donner également une coloration rouge orangée avec la B naphthoquinone. Il en est ainsi principalement à des degrés divers de l'acide urique, l'ammoniac, le gluttation et la taurine. En dépit de ces limitations, la méthode est assez valable pour le plasma. Elle présente plus d'incertitude pour le sang total, en raison du gluttation contenu dans les hématies.

Le mode opératoire est le suivant :

On prélève 0,4 ml de sang ou de plasma dans un tube de centrifugeuse, et on ajoute au moyen d'une burette, très doucement et goutte à goutte, 10 ml d'acide sulfurique N/35. Puis on ajoute 0,4 ml de solution de tungstate de soude à 10 %, en ajoutant continuellement. Après 10 minutes, on centrifuge et on sépare le surnageant.

Le dosage porte sur 5 ml de filtrat, ou de solution standard contenant 200, 400, 600, et 800 g d'azote. On ajoute dans chaque tube une goutte de phénolphthaléine alcoolique, puis on alcalinise en ajoutant goutte à goutte, jusqu'à virage au rose de la soude N/10.

On note la quantité de soude employée, on ajoute alors et dans l'ordre :

- de l'eau distillée, 1 ml volume de NaOH N/10
- du borax, 1 ml (solution aqueuse stable contenant 15 g de tétraborate de sodium par litre)
- de la naphthoquinone, 1 ml (solution préparée extemporanément, contenant 0,500 g d'acide B naphthoquinone-4-sulfonique dans 100 ml d'eau distillée.

On place les tubes pendant 10 minutes au bain-marie à 100 °, puis on les refroidit pendant 5 minutes en les plongeant dans l'eau glacée, et on ajoute alors successivement dans chaque tube :

- 6 ml d'eau distillée
- 1 ml de formaldéhyde acide (diluer 11,3 ml de formaldéhyde à 40 % dans un litre d'eau et mélanger 4 volumes de cette solution avec 3 volumes d'acide chlorydrique 1,5 N et un volume d'acide acétique glacial)
- 1 ml de thiosulfate de sodium 0,1 N.

On mélange les réactifs en agitant les tubes, et on procède, au bout de 10 mn, à la lecture de la densité optique : la coloration est stable pendant une demi-heure.

2) Dosage à la ninhydrine (Méthode de FOLIN -126-)

La ninhydrine se combine aux groupements α -aminés et le composé ainsi obtenu possède une coloration violette, dont l'intensité est proportionnelle à la concentration. La lecture s'effectue au photomètre, à 570 m μ .

Le dosage porte sur un filtrat trichloracétique de sang et de plasma, obtenu en ajoutant 4 ml d'eau et 5 ml d'acide trichloracétique à 10 % à 1 ml de sang total ou de plasma. Le filtrat déprotéinisé ainsi obtenu est dilué dans un double volume d'eau, et on introduit 0,5 ml de liqueur dans un tube essai. Une série de tubes contenant des solutions standard d'azote aminé est traitée simultanément.

On ajoute à chaque tube 1 ml de réactif à la ninhydrine (ninhydrine 40 mg, 10 ml de méthylcellosolve, 10 ml de solution tamponée de chlorure stanneux à 1,6 g par litre), et on place les tubes pendant 20 minutes au bain-marie à 100 °. Après refroidissement, on ajoute dans chaque tube 5 ml d'une solution aqueuse de propanol (N propanol 1 volume, H2O 1 volume). La lecture est faite 15 minutes plus tard, soit au photomètre de MEUNIER, en utilisant l'écran 57, soit au spectrophotomètre Unicam à 570 mμ.

) Méthodes statistiques

Nous avons calculé la moyenne arithmétique de chaque série et procédé à l'estimation de l'écart type :

$$S = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n-1}}$$

Les moyennes sont suivies dans les tableaux de leur erreur standard :

$$S_m = \frac{S}{\sqrt{n}}$$

Les résultats aberrants ont été éliminés par application du critère de CHAUVENET, en ce qui concerne uniquement les valeurs mesurées (hématocrite, azote aminé du sang et du plasma):

Pour chaque type d'expérience, les résultats ont fait l'objet d'une analyse de la variance, conduite au moyen du test de Suedecar.

La variance résiduelle (r) ainsi estimée a permis ultérieurement la comparaison deux à deux des moyennes, grâce au test de STUDEN-FISHER en formant le rapport :

$$t = \frac{X_1 - X_2}{SD}$$

ou S_D est l'écart standard de la différence des moyennes :

$$S_D = \sqrt{\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right) U_r}$$

avec un degré de liberté $V = N - k$ (N : nombre total de variantes ; k : nombre d'échantillons).

CHAPITRE II

INFLUENCE DE L'HYPERCAPNIE SUR L'AZOTE AMINE

=====

Le gaz carbonique est le produit terminal des chaînes de décarboxylation tissulaires ; la plupart des auteurs pensent que le CO₂ diminue le métabolisme cellulaire, ainsi bien sur des cultures de tissus que des micro-organismes.

Un certain nombre d'expérimentateurs s'est préoccupé du problème de la toxicité de l'anhydride carbonique. BARBOUR et SEEVERS (129) ont montré que les rats survivent indéfiniment quand on les place dans une atmosphère renfermant 10 % de CO₂, qu'ils sont quelque peu déprimés pour un taux de 20 % et se trouvent narcotiqués par 30 % de CO₂.

De même, ROUGIER ayant étudié la toxicité du gaz carbonique chez le même animal, a observé l'apparition de troubles moteurs graves à partir du taux de 23 % (130).

On sait, d'autre part, que les effets ventilatoires et circulatoires du CO₂ se manifestent, pour des Fi CO₂ assez faibles, voisins du 5 %. Nous avons donc choisi la concentration de 10 % pour ces expériences et nous avons déterminé le taux de l'azote aminé du sang et du plasma après 30 minutes, 1 heure, 2 heures, 4 heures et 6 heures de séjour dans un tel milieu. Une expérience préliminaire due à Messieurs BANGE, FAYE et DION (résultats inédits) nous a permis d'éliminer toute influence des conditions expérimentales : en effet, le séjour des animaux en normoxie normocapnique pendant des durées comprises entre 1 et 6 heures, dans l'appareillage ayant servi à nos expériences, n'a révélé aucun changement des constituants sanguins, et en particulier de l'azote aminé (tableau 1).

A - Résultats expérimentaux

Toutes les moyennes relatives à nos expériences d'hypercapnie sont récapitulées dans le tableau 2 et l'on trouvera l'analyse statistique dans le tableau 3. En outre, les résultats expérimentaux détaillés figurent dans les tableaux 13 à 18 en appendice.

L'examen des résultats montre les faits suivants :

1) L'inhalation d'un mélange normoxique contenant 10 % d'anhydride carbonique provoque, dès le début de l'expérience, une augmentation nette et significative de l'amino-acidémie.

Cette variation passe par un maximum vers la première heure de l'expérience et régresse assez sensiblement ensuite.

2) Le taux de l'azote aminé du plasma évolue selon un processus diphasique : dès le début de l'expérience, il subit une forte hausse (+ 13 % après 30 minutes). Mais cette élévation ne dure pas, et les valeurs observées par la suite ne diffèrent pas significativement des valeurs témoins.

TABLEAU I

Normoxie = taux moyen de l'azote α -aminé dans le sang et le plasma du rat respirant pendant un temps déterminé une atmosphère normoxique et normocapnique.

Durée de l'expérience	Azote α -aminé (en mg pour 100 ml.)	
	sang	plasma
0	10,42 (14)	8,97 (12)
1 h.	10,96 (8)	8,37 (9)
2 h.	10,25 (8)	8,98 (9)
4 h.	10,48 (9)	9,12 (9)
6 h.	10,33 (12)	8,89 (11)

(le nombre des animaux de chaque série figure entre parenthèses)

TABEAU II

Influence de l'hypercapnie sur la répartition de l'azote α -aminé du sang.

durée de l'expérience	taux de l'azote aminé (en mg pour 100 ml.)		
	sang	plasma	hématies
0	9,66 $\pm$ 0,32	8,84 $\pm$ 0,49	11,78 $\pm$ 0,51
30'	12,29* $\pm$ 0,32	10,06 $\pm$ 0,66	15,50* $\pm$ 1,48
1 h.	11,73* $\pm$ 0,77	8,22 $\pm$ 0,57	16,74* $\pm$ 2,64
2 h.	11,29 $\pm$ 0,73	9,02 $\pm$ 0,48	14,06 $\pm$ 1,36
4 h.	11,21 $\pm$ 0,42	8,20 $\pm$ 0,27	16,11* $\pm$ 1,47
6 h.	10,96 $\pm$ 0,47	8,62 $\pm$ 0,52	14,15 $\pm$ 1,40

Les valeurs moyennes sont suivies de l'erreur standard

Les valeurs significativement différentes des témoins sont marquées d'un astérisque.

Analyse de variance :

sang total $F = 1,986$ ($p > 0,05$)

plasma $F = 1,514$ ($p > 0,05$)

hématies $F = 1,067$ ($p > 0,05$)

TABEAU III

Influence de l'hypercapnie sur la répartition de l'azote α -aminé du sang

Ecart réduit et probabilité de l'hypothèse nulle.

	durée de l'expérience	témoins	30'	1 h.	2 h.	4 h.
sang	30'	2,83 ($> 0,001$)				
	1 h.	2,32 ($> 0,02$)	0,587 ($> 0,50$)			
	2 h.	1,897 ($> 0,05$)	1,076 ($> 0,20$)	0,491 ($> 0,60$)		
	4 h.	1,670 ($> 0,10$)	1,087 ($> 0,20$)	0,541 ($> 0,50$)	0,086 ($> 0,90$)	
	6 h.	1,401 ($> 0,10$)	1,339 ($> 0,10$)	0,802 ($> 0,40$)	0,355 ($> 0,70$)	0,251 ($> 0,80$)
plasma	30'	1,709 ($> 0,05$)				
	1 h.	0,886 ($> 0,30$)	2,280 ($> 0,02$)			
	2 h.	0,272 ($> 0,70$)	1,372 ($> 0,10$)	1,067 ($> 0,20$)		
	4 h.	0,952 ($> 0,30$)	2,391 ($> 0,02$)	0,022 ($> 0,90$)	1,137 ($> 0,20$)	
	6 h.	0,320 ($> 0,70$)	1,783 ($> 0,05$)	0,497 ($> 0,60$)	0,535 ($> 0,50$)	0,539 ($> 0,50$)
hématies	30'	2,381 ($> 0,02$)				
	1 h.	4,750 ($> 0,001$)	0,550 ($> 0,50$)			
	2 h.	1,169 ($> 0,20$)	0,922 ($> 0,30$)	1,715 ($> 0,05$)		
	4 h.	2,772 ($> 0,001$)	0,271 ($> 0,70$)	0,119 ($> 0,90$)	1,312 ($> 0,10$)	
	6 h.	1,517 ($> 0,10$)	0,599 ($> 0,50$)	1,149 ($> 0,20$)	0,057 ($> 0,90$)	0,870 ($> 0,30$)

3) Exception faite de l'hyperaminoacidémie initiale, imputable surtout à la hausse du taux plasmatique, l'augmentation notée pour le taux de l'azote α aminé dans le sang, sous l'influence de l'hypercapnie, paraît devoir être rapportée à une élévation de la teneur intraglobulaire, telle qu'elle nous est connue par le calcul.

B - Discussion

a) Comparaison avec les données de la littérature

L'hypercapnie exerce un effet indiscutable sur l'azote aminé du sang, et favorise en particulier son accumulation dans les hématies. Ce phénomène se manifeste tout au long de l'expérience, à partir de la trentième minute, alors que les fluctuations observées dans le plasma sont plus irrégulières.

Ceci permet de comprendre pourquoi nous ne retrouvons l'importante hausse de l'azote aminé du plasma observée par G. PERES (115) après 6 heures d'hypercarbie progressive : nos conditions expérimentales sont en effet entièrement différentes.

De même, il paraît impossible d'interpréter les travaux de P.F. ROBINSON (131) qui se rapportent à des séjours prolongés dans des atmosphères hypercarbiques : selon le taux de CO₂ (5,7 et 11 %) et la durée de l'expérience (2, 4 ou 9 semaines) on observe soit des variations positives, soit des variations négatives de l'azote non protéique du plasma.

b) Les effets de l'hypercapnie sont-ils spécifiques ?

Il est bien connu que l'hypercapnie provoque très rapidement une acidose gazeuse, au cours de laquelle le pH est susceptible de prendre des valeurs inférieures : 7,0. Il s'y ajoute ou s'y substitue progressivement une acidose par acides fixes, due en particulier à l'accumulation de l'acide lactique et des acides du cycle de KREBS (CORDIER 132, 133, 134).

L'hypercapnie entraîne d'autre part une hypoxie par effet Bohr, par suite du déplacement vers la droite de la courbe de dissociation de l'hémoglobine.

Enfin, l'inhalation d'anhydride carbonique entraîne un abaissement de la température centrale. Ce phénomène connu depuis longtemps permet de se demander, par conséquent, si l'anhydride carbonique agit directement ou par l'intermédiaire des autres effets qu'il provoque :

acidose gazeuse, hypoxie, hypothermie.

1) Hypothermie :

Les conséquences biochimiques de l'hypothermie réalisée chez le rat par confinement selon la méthode de GIAJA ont fait l'objet de recherches étendues de la part de STEPHANOVIC (1954 -135).

En ce qui concerne l'azote non protéique, STEPHANOVIC a relevé une élévation de l'ordre de 11,7 % chez les animaux dont la température centrale n'est plus que de 45 ° C.

On pourrait donc se demander si l'effet que nous relevons sous l'influence de l'hypercapnie n'est pas consécutif à l'hypothermie.

Toutefois, il résulte des travaux de STURFEL (136) que, pour une F_I CO₂ de 0,10, l'abaissement de la température centrale est très faible moins de 1° C).

La part qui, dans nos expériences, peut revenir à l'hypothermie est donc sans nul doute négligeable.

2) Acidose :

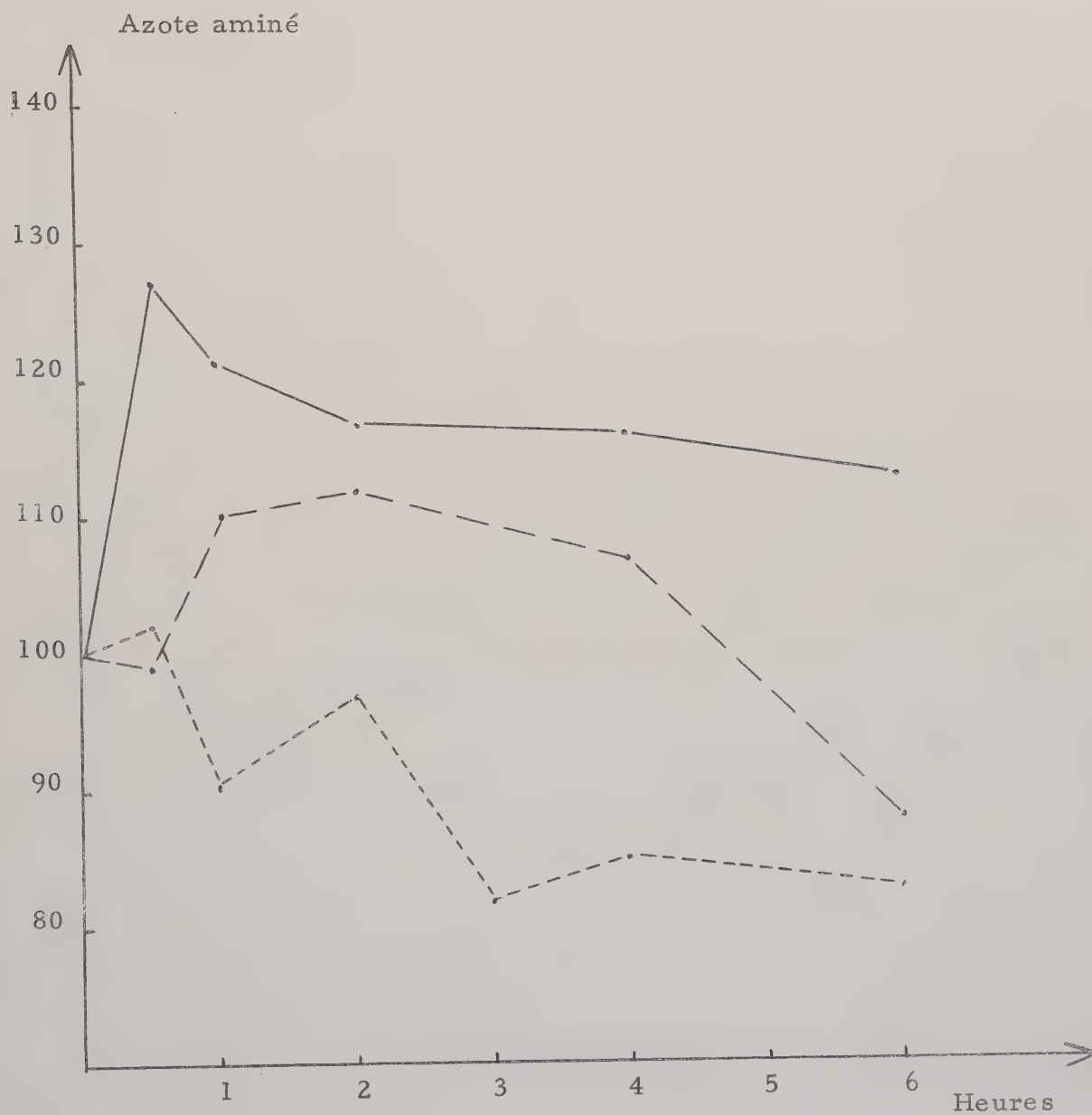
On connaît fort peu de chose sur les effets de l'acidose sur l'azote aminé sanguin, alors que beaucoup de travaux ont été publiés au cours de ces dernières années sur les modifications électrolytes au cours des acidoses gazeuses ou métaboliques. In vitro, on a observé que l'abaissement du pH favorise l'accumulation intraglobulaire de l'azote aminé (100) et ce fait est à prendre en considération pour interpréter la signification de nos résultats.

3) Hypoxie par effet Bohr

Les effets de l'hypoxie sur la teneur du sang total, du plasma et des globules en azote aminé sont encore imparfaitement connus. On sait toutefois, grâce aux travaux de MARCOTTE BOY et CHEYMOL (137), que le manque d'oxygène réalisé par une diminution de la pression barométrique totale (alt. 5000 m) entraîne chez le lapin une augmentation de l'excrétion azotée.

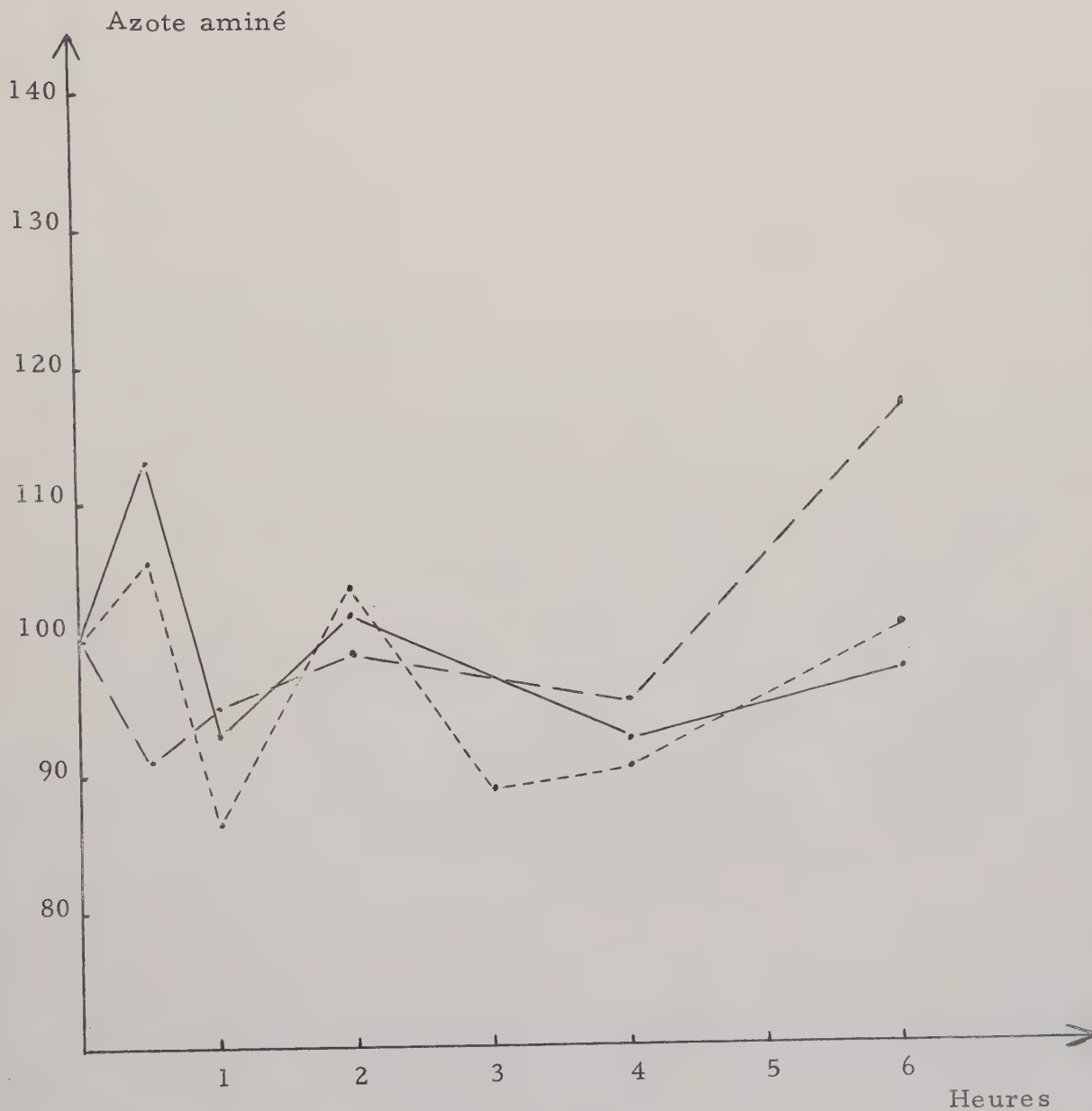
Plus récemment, G. PERES (115) a publié les résultats de ses expériences sur les effets de l'hypoxie aiguë sur le taux plasmatique de l'azote aminé, et a souligné l'existence de nettes variations.

Ainsi, nous a-t-il paru nécessaire de reprendre l'étude détaillée de cette question, en réalisant des hypoxies assez modérées, soit en l'absence de l'anhydride carbonique, soit en présence d'une tension relativement faible (F_I CO₂ = 0,10) d'anhydride carbonique. Nous rapportons ces résultats dans les chapitres suivants.



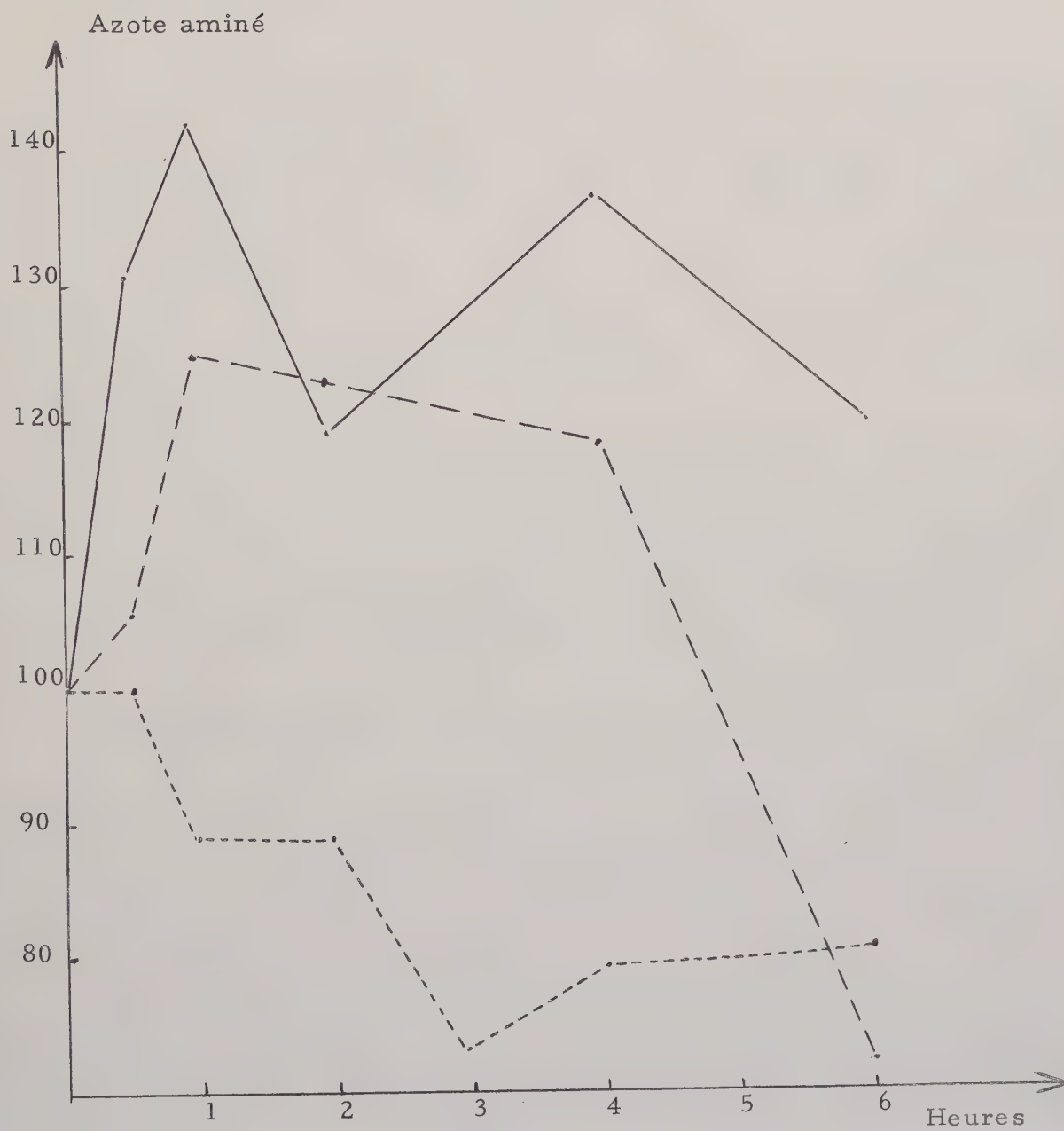
Graphique 1

Modifications de l'azote α - aminé du sang total pendant l'hypercapnie (en trait plein), l'hypoxie (petits tirets) et l'asphyxie (grands tirets).



Graphique 2

Modifications de l'azote α - aminé du plasma pendant l'hypercapnie (trait plein) , l'hypoxie (petits tirets) et l'asphyxie (grands tirets).



Graphique 3

Modifications de l'azote α - aminé des hématies pendant l'hypercapnie (trait plein) , l'hypoxie (petits tirets) et l'asphyxie (grands tirets).

CHAPITRE III

VARIATIONS DE L'AZOTE AMINE DU SANG AU COURS DE L'HYPOXIE

=====

Parmi les moyens employés par les physiologistes pour diminuer la tension de l'oxygène dans le sang, il en est deux qui ont tout particulièrement été adoptés au cours de ces deux dernières années :

La diminution de la pression totale de l'atmosphère par l'emploi de caissons à dépression, et l'emploi d'atmosphères normobares appauvries en oxygène.

Les effets de la dépression barométrique sont loin d'être négligeables, comme l'ont montré, à propos du métabolisme azoté BERRY et SMITH (138), au moyen d'expériences conduites en caisson avec des atmosphères d'oxygène pur. Aussi avons-nous choisi de faire séjourner nos animaux dans une atmosphère appauvrie en oxygène, en utilisant l'appareillage déjà décrit.

L'intercalation dans le circuit d'un absorbeur à CO₂ rempli de chaux sodée permet de fixer l'anhydride carbonique au fur et à mesure de sa production. Comme de nombreux travaux ont montré que les tensions d'oxygène inférieures à 5 % s'avéraient assez rapidement mortelles pour les animaux, nous avons conduit nos expériences en faisant respirer aux rats, pendant 30 minutes, 1 heure, 2 heures, 3 heures, 4 heures ou 6 heures, une atmosphère contenant 7 % d'oxygène. Cette hypoxie est bien supportée par le rat.

A - Résultats expérimentaux

Les résultats des expériences pendant lesquelles les rats ont été soumis aux effets de l'hypoxie ($F_{O_2} = 0,07$) sont rapportés en appendice dans les tableaux 19 à 25.

On peut les récapituler ainsi (tableaux 4 et 5) :

1) Une diminution de l'azote aminé du sang total, tel est l'effet caractéristique d'un abaissement relativement modéré de la tension de l'oxygène dans l'air inspiré.

Ce phénomène commence au bout d'une heure d'hypoxie et va en s'accroissant au fur et à mesure que l'expérience se prolonge, si bien qu'au bout de 6 heures, le taux de l'azote α -aminé sanguin ne représente plus que 83 % du taux trouvé dans le sang des animaux témoins. Ces variations sont très significatives dans leur ensemble ($F = 6,005$).

2) En contraste avec les résultats si marqués concernant le sang total, la diminution de l'azote aminé plasmatique reste limitée et peu significative, dans nos conditions d'expériences.

3) On constate au cours de l'hypoxie, une variation diphasique de l'hématocrite : le pourcentage des hématies augmente progressivement pendant les trois premières heures d'expérience, puis décroît ensuite

TABEAU IV

Influence de l'hypoxie sur la répartition de l'azote α -aminé du sang

durée de l'expérience	taux de l'azote aminé (en mg pour 100 ml.)		
	sang	plasma	hématies
0	11,12 $\pm$ 0,42	8,90 $\pm$ 0,43	14,20 $\pm$ 0,80
30'	11,36 $\pm$ 0,08	9,40 $\pm$ 0,07	14,22 $\pm$ 1,30
1 h.	10,02 $\pm$ 0,43	7,72 $\pm$ 0,58	12,90 $\pm$ 0,71
2 h.	10,75 $\pm$ 0,45	9,30 $\pm$ 0,85	12,95 $\pm$ 0,78
3 h.	9,12 $\pm$ 0,47	7,97 $\pm$ 0,32	10,37 $\pm$ 0,95
4 h.	9,16 $\pm$ 0,06	8,06 $\pm$ 0,44	11,28 $\pm$ 0,80
6 h.	9,23 $\pm$ 0,35	9,00 $\pm$ 0,57	11,48 $\pm$ 1,46

Les valeurs moyennes sont suivies de l'erreur standard

les valeurs significativement différentes des témoins sont marquées d'un astérisque.

Analyse de la variance :

sang $F = 6,055 > 3,47$ ($p = 0,01$)

plasma $F = 1,558 < 2,29$ ($p = 0,05$)

hématies $F = 2,12 < 2,29$ ($p = 0,05$)

TABEAU V

Influence de l'hypoxie sur la répartition de l'azote α -aminé du sang

Ecart réduit et probabilité de l'hypothèse nulle

	durée de l'expérience	témoins	30'	1 h.	2 h.	3 h.	4 h.
sang	30'	0,492 ($> 0,60$)					
	1 h.	2,144 ($> 0,02$)	2,450 ($> 0,01$)				
	2 h.	0,686 ($> 0,40$)	1,070 ($> 0,20$)	1,240 ($> 0,20$)			
	3 h.	3,883 ($> 0,001$)	4,078 ($> 0,001$)	1,576 ($> 0,10$)	2,756 ($> 0,001$)		
	4 h.	3,229 ($> 0,001$)	3,466 ($> 0,001$)	0,984 ($> 0,30$)	2,186 ($> 0,02$)	0,592 ($> 0,50$)	
	6 h.	3,817 ($> 0,001$)	4,009 ($> 0,001$)	0,411 ($> 0,60$)	2,646 ($> 0,01$)	0,200 ($> 0,80$)	0,411 ($> 0,60$)
plasma	30'	0,688 ($> 0,40$)					
	1 h.	1,610 ($> 0,10$)	2,105 ($> 0,02$)				
	2 h.	0,558 ($> 0,50$)	0,119 ($> 0,90$)	1,986 ($> 0,05$)			
	3 h.	1,271 ($> 0,20$)	1,795 ($> 0,05$)	0,310 ($> 0,70$)	1,676 ($> 0,05$)		
	4 h.	1,153 ($> 0,20$)	1,687 ($> 0,05$)	0,418 ($> 0,60$)	1,568 ($> 0,10$)	0,108 ($> 0,90$)	
	6 h.	0,157 ($> 0,80$)	0,546 ($> 0,50$)	1,753 ($> 0,05$)	0,415 ($> 0,60$)	1,414 ($> 0,10$)	1,296 ($> 0,20$)
hématies	30'	0,014 ($> 0,80$)					
	1 h.	0,906 ($> 0,30$)	0,859 ($> 0,30$)				
	2 h.	0,871 ($> 0,30$)	0,827 ($> 0,40$)	0,031 ($> 0,90$)			
	3 h.	2,793 ($> 0,001$)	2,653 ($> 0,01$)	1,648 ($> 0,10$)	1,680 ($> 0,05$)		
	4 h.	2,036 ($> 0,05$)	1,915 ($> 0,05$)	1,031 ($> 0,30$)	1,063 ($> 0,20$)	0,592 ($> 0,50$)	
	6 h.	1,896 ($> 0,05$)	1,785 ($> 0,05$)	0,903 ($> 0,30$)	0,935 ($> 0,30$)	0,723 ($> 0,40$)	0,127 ($> 0,80$)

pour retrouver, vers la 6ème heure d'hypoxie, une valeur normale.

4) La diminution de l'azote aminé sanguin doit donc tenir en grande partie à une chute de l'azote aminé dans les hématies.

C'est ce que prouve en effet le calcul des teneurs intraglobulaires au moyen de l'hématocrite ; ceci est très net dans les expériences durant 1 heure, 2, 3 et 4 heures. La diminution la plus forte est observée à la 3ème heure de l'hypoxie, elle atteint 27 %.

B - Discussion

a) Comparaison avec les données de la littérature :

Les effets de l'hypoxie progressive sur l'azote aminé du plasma ont été fort bien étudiés chez le rat, comme nous l'avons vu, par G. PERES (1961).

Tant que la tension d'oxygène est supérieure à 5 %, on observe une légère diminution de l'azote aminé plasmatique. Lorsque la pression partielle du gaz n'est plus que de 3,5 %, on assiste à un relèvement marqué (+ 29 %), et, lorsque les animaux sont sur le point de succomber l'augmentation atteint 54 % (115). G. PERES a, en outre, montré (139) que chez les animaux surrénalectomisés, la première phase (diminution de l'azote aminé) ne se manifeste pas, et la seconde phase est retardée (augmentation).

L'intervention des glandes surrénales paraît donc établie. Nous nous sommes demandés si dans les conditions de notre expérience, on pouvait déceler l'hyperfonctionnement surrénalien : les pesées d'organes que nous avons effectuées chez certains de nos animaux, ne nous ont révélé aucune variation (tableau 6).

Les autres résultats relatifs aux mammifères, rapportés dans la littérature concernant, non pas l'azote aminé du sang, mais l'excrétion de l'azote aminé au cours d'expériences d'hypoxie réalisées en caisson.

MARCOTTE-BOY et CHEYMOL ont constaté chez le lapin placé pendant 7 heures dans un caisson à dépression des résultats différents selon l'altitude fictive réalisée : à 5000 m, le métabolisme azoté ne paraît pas perturbé, alors qu'à 7000m, on observe une augmentation de l'excrétion urinaire des acides aminés, en particulier, de l'acide glutamique et de l'acide aspartique.

Ces résultats ont été confirmés et étendus à d'autres acides aminés par MEFFERD étal. (140)

L'influence de l'hypoxie n'est pas limitée aux mammifères. Elle se manifeste partiellement chez certains poissons, comme la rascasse, lorsque l'hypoxie est suffisamment sévère (CORDIER et CHANEL, 117). On ne l'a pas retrouvée chez l'anguille (118) ce qui tient, apparemment, à un degré d'hypoxie insuffisant.

b) Les effets observés sont-ils spécifiques ?

La chute de l'azote aminé des hématies sous l'influence de l'hypoxie est-elle bien en relation avec un effet propre au manque d'oxygène, ou s'agit-il simplement d'une conséquence de l'hypocapnie et

TABEAU VI

Poids des surrénales chez les rats soumis à l'hypoxie

Durée de l'expérience (en heures)	0	1	2	4
Nombre de rats	19	6	5	5
Rapport du poids des surrénales au poids corporel (en mg. / 100 g. de poids)	14,65	14,66	14,73	15,28

et de l'alcalose gazeuse qui suivent l'hyperventilation due à l'hypoxie

On manque malheureusement de données permettant de répondre catégoriquement à une telle question. Il n'existe aucune étude ayant montré quels étaient les effets de l'hyperventilation normoxique sur la répartition de l'azote aminé. On doit donc se montrer d'autant plus circonspect dans l'interprétation des résultats que les variations d'autres constituants sanguins (en particulier le phosphore et le calcium) ont été rapportées à l'alcalose hypocapnique et non à l'hypoxie proprement dite (141, 142).

Comme l'on sait que l'élévation du pH favorise la sortie des acides aminés dans le milieu extracellulaire, on ne peut négliger cet aspect de la question.

CHAPITRE IV

VARIATIONS DE L'AZOTE AMINE

AU COURS DE L'HYPOXIE HYPERCAPNIQUE (ASPHYXIE)

=====

Nous venons de mettre en évidence une opposition très marquée entre les modifications subies par les amino-acides au cours de l'hypercapnie et de l'hypoxie. Dans le premier cas, on constate une accumulation de l'azote aminé dans les hématies, dans le deuxième type d'expérience, on observe par contre une chute de l'azote aminé sanguin due principalement à la diminution de la concentration intraglobulaire. Toutefois, en ce qui concerne le second type, le doute est permis quant au facteur responsable de la variation constatée :

S'agit-il du manque d'oxygène ou de l'alcalose hypocapnique consécutive à l'hyperventilation ? Il nous a semblé qu'un moyen de déceler l'effet propre du manque d'oxygène consistait à composer les effets de l'hypoxie hypocapnique et de l'hypoxie hypercapnique (ou asphyxie).

C'est ce que nous avons réalisé en reprenant le dispositif expérimental déjà décrit, et en y faisant séjourner les animaux pendant des temps variés dans une atmosphère contenant 10 % d'anhydride carbonique et 7 % d'oxygène.

A - Résultats expérimentaux

Tous les résultats expérimentaux obtenus lors de nos expériences d'hypoxie hypercapnique figurent dans les tableaux 26 à 31 en appendice.

La récapitulation des moyennes relatives à ces expériences permet de représenter ainsi les phénomènes observés :

1) L'inhalation d'un mélange contenant 10 % de CO₂ et 7 % d'oxygène ne provoque aucune modification de l'acido-aminé dans les premiers temps de l'asphyxie : le taux de l'azote aminé du sang chez les rats décapités après 30 minutes est identique à celui des témoins ($8,63 \pm 0,54$ au lieu de $8,70 \pm 0,49$).

En revanche, une heure après le début de l'expérience, nous notons une augmentation nette (+ 16 %) et significative.

2) L'hyperamino-acidémie se manifeste pendant 4 heures environ. Elle fait place ensuite à une baisse marquée et significative. Par rapport où la valeur moyenne la plus élevée, observée au bout de 2 heures, la chute représente 21 %.

3) L'azote aminé du plasma ne subit, au cours des premières heures d'expérience, que des variations relativement minimes, et non significatives.

Au contraire, si l'asphyxie se prolonge pendant 6 heures, on assiste à une augmentation de l'azote α -aminé du plasma, qui est de l'ordre de 11 %.

4) On peut à partir des résultats des dosages de l'azote du sang

TABEAU VII

Influence de l'asphyxie sur l'azote α -aminé du sang

durée de l'expérience	taux de l'azote aminé (en mg. pour 100 ml.)		
	sang	plasma	hématies
0	$8,70 \pm 0,18$	$7,40 \pm 0,19$	$10,16 \pm 0,49$
30'	$8,63 \pm 0,32$	$6,73 \pm 0,41$	$10,75 \pm 0,54$
1 h.	$9,63^* \pm 0,49$	$7,05 \pm 0,41$	$12,73 \pm 1,82$
2 h.	$9,75^* \pm 0,19$	$7,35 \pm 0,58$	$12,96 \pm 0,96$
4 h.	$9,33 \pm 0,15$	$7,08 \pm 0,32$	$11,99 \pm 0,53$
6 h.	$7,65^* \pm 0,11$	$8,69^* \pm 0,74$	$7,37 \pm 1,76$

Les valeurs moyennes sont suivies de l'erreur standard.

les valeurs significativement différentes des témoins sont marquées d'un astérisque.

Analyse de la variance :

sang	$F = 6,209$	$> 3,41$	$(p = 0,01)$
plasma	$F = 1,114$	$< 2,46$	$(p = 0,05)$
hématies	$F = 3,179$	$> 2,46$	$(p = 0,05)$

TABLEAU VIII

Influence de l'asphyxie sur l'azote α -aminé du sang

Ecart réduit et probabilité de l'hypothèse nulle

	durée de l'expérience	témoins	30'	1 h.	2 h.	4 h.
sang	30'	0,191 ($>0,80$)				
	1 h.	2,359 ($>0,02$)	2,421 ($>0,02$)			
	2 h.	2,673 ($>0,01$)	2,719 ($>0,001$)	0,298 ($>0,70$)		
	4 h.	1,614 ($>0,10$)	1,714 ($>0,05$)	0,707 ($>0,40$)	1,005 ($>0,30$)	
	6 h.	2,667 ($>0,01$)	2,348 ($>0,02$)	4,770 ($>0,001$)	5,068 ($>0,001$)	4,063 ($>0,001$)
plasma	30'	1,157 ($>0,20$)				
	1 h.	0,635 ($>0,50$)	0,510 ($>0,60$)			
	2 h.	0,081 ($>0,90$)	0,082 ($>0,90$)	0,499 ($>0,60$)		
	4 h.	0,551 ($>0,50$)	0,553 ($>0,50$)	0,058 ($>0,90$)	0,428 ($>0,60$)	
	6 h.	2,140 ($>0,02$)	2,920 ($>0,001$)	2,570 ($>0,01$)	1,990 ($>0,05$)	2,400 ($>0,0$)
hématies	30'	0,382 ($>0,70$)				
	1 h.	1,665 ($>0,10$)	1,246 ($>0,20$)			
	2 h.	1,814 ($>0,05$)	1,390 ($>0,10$)	0,144 ($>0,80$)		
	4 h.	1,186 ($>0,20$)	0,780 ($>0,40$)	0,465 ($>0,60$)	0,610 ($>0,50$)	
	6 h.	1,741 ($>0,05$)	2,055 ($>0,02$)	0,326 ($>0,70$)	3,400 ($>0,001$)	2,810 ($>0,001$)

et du plasma, et de la détermination de l'hématocrite, calculer les valeurs de l'azote aminé intraglobulaire.

Il apparaît que la hausse de l'amino-acidémie tient, pour une bonne part, à la hausse de l'azote α -aminé intraglobulaire. Mais, à l'issue des expériences les plus longues (6 heures), le rapport érythroplasmatique devient inférieur à l'unité.

B - Discussion

a) Comparaison avec les données de la littérature

Alors que BRANDT et al. (143), ayant procédé à des expériences d'occlusion chez l'agneau nouveau-né, n'observe aucune modification de l'azote aminé plasmatique au bout de 5, 10 ou 15 minutes, G. PERES, pour sa part, a signalé chez le rat normal (115), et chez le rat surrenalectomisé (139) une augmentation nette de l'azote aminé libre du plasma après 6 heures d'asphyxie.

C'est précisément ce que nous observons, mais l'étude cinétique à laquelle nous nous sommes livrée, montre en outre qu'il s'agit là d'un phénomène assez tardif.

Des conclusions analogues se dégagent des travaux effectués chez les poissons : la tanche asphyxiée pendant 24 heures présente une élévation de l'azote aminé du plasma, beaucoup plus marquée qu'au bout de 3 heures (119).

b) Quelle est la part respective du manque d'oxygène et de l'hypercapnie dans les modifications observées ?

On doit à Claude BERNARD les premières déterminations biochimiques relatives à l'asphyxie. Ces déterminations concernaient le glucose du sang et furent reprises ensuite par DASTRE dans un important mémoire (144) où il souleva la question suivante :

" le sang asphyxique diffère du sang ordinaire par deux conditions il contient moins d'oxygène, il contient plus de gaz carbonique. Ces deux conditions interviennent-elles dans la production du phénomène ? S'il y en a une seule, laquelle des deux ?". Telles sont justement les questions qui se posent à propos des modifications que nous avons observées sous l'influence de l'asphyxie.

La superposition des courbes retraçant l'évolution de l'azote aminé dans le sang, le plasma et les hématies au cours de nos divers types d'expériences, permet, semble-t-il, d'analyser le problème, (graphiques 1, 2, 3). Il apparaît qu'au début, les modifications déclenchées par l'asphyxie rappellent assez bien les effets de l'hypercapnie. En revanche, en fin d'expérience, la chute de l'azote aminé du sang et des hématies évoque tout à fait les effets d'une hypoxie de même durée.

On peut en conclure que, dans les expériences de manque d'oxygène, c'est bien l'hypoxie et non l'hypercapnie qui est le principal facteur responsable de la diminution de l'azote aminé intraglobulaire. Dans les expériences d'asphyxie, nous retrouverions l'effet protecteur de l'anhydride carbonique vis-à-vis des conséquences métaboliques de l'hypoxie, effet décrit par de nombreux auteurs (145, 146, 147, 148).

CHAPITRE V

L'AZOTE AMINE DANS LE SANG DU RAT RESPIRANT DE L'OXYGENE PUR

=====

Après avoir étudié les effets du manque d'oxygène, il nous a paru souhaitable, vu les résultats obtenus in vitro par BOULANGER, de procéder à un examen des conséquences de l'hypoxie. Les effets de la respiration de l'oxygène pur ont été étudié principalement dans deux cas : soit au cours d'expériences de longue durée, soit lors d'essais réalisés avec des pressions d'oxygène supérieures à la normale (de 1,5 à 6 atmosphères).

Malgré tout, il est difficile, dans de telles conditions, de se faire une idée exacte de l'intervention propre de l'oxygène dans les modifications métaboliques observées. En effet, il est bien connu aujourd'hui que l'inhalation prolongée d'oxygène pur sous la pression normale entraîne le plus souvent chez les mammifères de graves affections pulmonaires (par exemple BECKER et FREYSSENG [149], KARSNER [150], GRANDPIERRE et GROGNOT [151], GROGNOT, CHOME et SENELAR [152]).

Quant à l'hypoxie hyperbare, elle est rapidement mortelle, comme l'a montré Paul BERT (153) dès 1878, dans des expériences maintes fois reproduites depuis lors.

L'étude de moyennes durées d'expériences paraît d'autant plus justifiée que les modifications fonctionnelles induites par l'oxygène pur apparaissent, pour leur part, rapidement. L'hypoventilation déclenchée par les chimiorécepteurs de l'aorte et du sinus carotidien est un phénomène réflexe (154-155) et les réactions circulatoires sont déjà manifestes après 15 minutes d'inhalation (voir les revues de SENELAR et BOUVEROT (156), de DOLEZAL et de STRUMZA (158)).

C'est pourquoi nous avons examiné quels sont les effets de l'inhalation d'oxygène pur, lors d'expériences durant 1, 2, 4 ou 6 heures chez le rat. Nous avons utilisé notre appareillage habituel, le CO₂ est fixé par un absorbeur à chaux sodée intercalée sur le circuit emprunté par le mélange gazeux.

A - Résultats expérimentaux

A la lecture des tableaux ci-après (9 et 10), il apparaît bien que l'oxygène pur n'exerce que des effets limités sur l'azote aminé du sang. Une légère baisse se manifeste vers la deuxième heure, imputable à une diminution de la teneur intraglobulaire, qui constitue la seule variation statistiquement significative. Il est à noter que pendant nos expériences, on n'observe aucun changement morphologique et aucune altération pondérale du poumon (tableau 11) ; de même, le poids de la surrénale demeure inchangé par rapport à celui des témoins (tableau 12)

Discussion des résultats

1) Comparaison avec les données de la littérature

Au regard de la masse importante des résultats relatifs aux effets

TABLEAU IX

Influence de l'hyperoxie sur la répartition de l'azote aminé du sang

Durée de l'expérience	taux de l'azote aminé (en mg. pour 100 ml.)		
	sang	plasma	hématies
0	10,23 ± 1,13	8,27 ± 1,016	13,50 ± 1,50
1 h.	10,32 ± 1,35	8,30 ± 1,02	13,24 ± 1,28
2 h.	9,54 ± 1,09	8,47 ± 1,10	10,75 ± 1,24
4 h.	9,65 ± 1,04	7,68 ± 0,92	12,01 ± 1,15
6 h.	10,44 ± 1,14	8,56 ± 0,97	13,13 ± 1,21

Les valeurs sont suivies de l'erreur standard.

Les valeurs significativement différentes des témoins sont marquées d'un astérisque.

Analyse de la variance :

sang F = 1,029 < 2,53 (p = 0,05)

plasma F = 1,457 < 2,53 (p = 0,05)

hématies F = 1,669 < 2,51 (p = 0,05)

TABLEAU X

Influence de l'hyperoxie sur l'azote α -aminé du sang

Ecart réduit et probabilité de l'hypothèse nulle

	durée de l'expérience	témoins	1	2	4
sang	1 h.	0,164 ($>0,80$)			
	2 h.	0,188 ($>0,80$)	1,352 ($>0,10$)		
	4 h.	0,013 ($>0,90$)	1,181 ($>0,20$)	0,205 ($>0,80$)	
	6 h.	0,374 ($>0,70$)	0,210 ($>0,80$)	1,563 ($>0,10$)	1,397 ($>0,10$)
plasma	1 h.	0,051 ($>0,60$)			
	2 h.	0,408 ($>0,60$)	0,358 ($>0,70$)		
	4 h.	1,321 ($>0,60$)	1,375 ($>0,10$)		
	6 h.	0,631 ($>0,50$)	0,573 ($>0,50$)		
hématies	1 h.	0,399 ($>0,60$)			
	2 h.	4,114 ($>0,001$)	3,967 ($>0,001$)		
	4 h.	1,675 ($>0,10$)	1,430 ($>0,10$)	1,461 ($>0,10$)	
	6 h.	0,568 ($>0,50$)	0,147 ($>0,10$)	3,791 ($>0,001$)	1,302 ($>0,20$)

TABLEAU XI

Poids des poumons chez les rats soumis à l'hyperoxie

durée de l'expérience (en heures)	0	1	2	4	6
nombre de rats	7	6	6	6	6
rapport du poids des poumons au poids corporel (en g/100g de poids)	0,515	0,465	0,499	0,486	0,566

TABLEAU XII

Poids des surrénales chez les rats soumis à l'hyperoxie

durée de l'expérience (en heures)	0	1	2	4	6
nombre de rats	19	13	12	11	6
rapport du poids des surrénales au poids corporel (en mg/100g de poids)	14,65	15,41	15,23	16,72	13,11

circulatoires et respiratoires de l'hyperoxie, on ne peut manquer d'être frappé par la rareté des données relatives aux effets biochimiques consécutifs à l'inhalation d'oxygène pur, bien que Paul BERT (153) ait montré tout l'intérêt d'une telle recherche. Pour s'en tenir à l'azote aminé du sang, on peut citer les observations dues à SHILLIÉ et al. (159): chez le chien soumis pendant 2 à 4 heures à l'hyperoxie hyperbare, on constate une légère augmentation de l'azote non protéique du plasma. Un résultat analogue est signalé par CRUMP et coll. chez l'enfant (160), et chez le rat normal par G. PERES (115) qui note une augmentation légère et non significative, dans le plasma du rat sacrifié après 6 heures de séjour dans une enceinte renfermant de l'oxygène pur sous pression normale. Le comportement des poissons est, à cet égard, bien différent: chez la tanche, D. CORDIER et R. BARNOUD ont montré que les animaux placés dans un milieu suroxygéné à saturation (30 ml d'O₂ par litre d'eau) présentent une augmentation de l'azote aminé plasmatique au bout de 3 heures de séjour en tel milieu, puis le niveau de l'azote aminé revient à la normale à la sixième heure et remonte ensuite progressivement si l'expérience se prolonge 15 ou 24 heures (161).

Nous avons pensé que notre étude cinétique révélerait chez le rat une évolution comparable, permettant de comprendre pourquoi les résultats rapportés par la littérature s'avèrent si peu significatifs.

Or, pendant nos expériences, l'azote aminé du plasma ne manifeste aucune variation significative. Quant à la baisse de l'azote aminé intraglobulaire à la deuxième heure, elle ne s'accorde guère avec les effets décrits in vitro par BOULANGER et son école, et que nous avons longuement relatés: il est juste d'ajouter que l'accumulation intraglobulaire d'acides-amino sous l'influence d'oxygène pur a été observée par BOULANGER après enrichissement préalable du sang avec divers acides de la série D qui, sans doute, sont peu métabolisés dans les hématies.

2) Spécificité des effets observés

Une telle différence entre les effets observés in vitro et nos résultats pourrait tenir, autant qu'à des conditions expérimentales différentes, au fait qu'in vitro quelques modifications importantes du milieu intérieur consécutives à l'hyperoxie masqueraient l'effet propre de l'élévation de la P_A O₂. On peut en particulier penser au pH sanguin, qui subit une légère baisse, due semble-t-il, à l'accumulation du CO₂ dans les tissus (162, 163, 164). Or nous avons vu que l'accumulation intraglobulaire d'acides-amino est favorisée par les pH acides, et nos résultats d'hypercapnie ont bien mis en évidence l'accroissement du taux des acides-amino dans les hématies quand la P_A CO₂ s'élève. Rien de tel ne s'observe dans nos expériences d'hyperoxie.

Quant aux modifications des autres métabolismes susceptibles d'influencer la pénétration des acides aminés dans les hématies, elles paraissent minimes si l'on en juge d'après les résultats relatifs à la protéinémie (G. PERES résultats inédits), à la glycémie (G. DEPAY) ou aux électrolytes (C. BANGE) (1).

(1) Tous ces résultats ont été obtenus dans des conditions expérimentales comparables aux nôtres.

CHAPITRE VI

DISCUSSIONS GENERALES DES RESULTATS

=====

Les résultats que nous avons obtenus démontrent l'influence exercée par les variations des tensions partielles de l'oxygène et de l'anhydride carbonique sur l'azote aminé du sang. Les modifications affectant le taux plasmatique de l'azote α -aminé, dans les conditions expérimentales que nous avons choisies, sont relativement minimes, en comparaison des changements survenus à l'intérieur des hématies.

Un phénomène semblable a été observé maintes fois au cours des recherches concernant les modifications de l'amino-acidémie, aussi bien dans les conditions normales (11) que pathologiques (11-165).

C'est ce qui a permis à STOLZMAN (18) et à SBARSKY (11) d'affirmer l'importante fonction transport assumée par les hématies vis à vis des amino-acides.

Parmi les composés que nous avons dosés, la partie la plus importante est représentée par les acides aminés libres. En outre, l'on sait que l'ammoniac, l'urée, la taurine, le glutathion réagissent avec la ninhydrine. Il convient donc d'examiner ce que l'on sait des modifications affectant le taux sanguin de ces molécules au cours des modifications gazeuses.

En ce qui concerne le glutathion, normalement absent du plasma, les quelques travaux qui ont été consacrés à ce tripeptide ont montré, plus que des modifications quantitatives, des changements du rapport du glutathion oxydé au glutathion réduit (166, 167, 168, 169, 170).

La taurine existe dans le plasma du rat aussi bien que dans les hématies à faible concentration (171), et son métabolisme est encore très mal connu. Quant à l'urée et à l'ammoniac, leur participation aux réactions biochimiques de l'hypoxie et de l'hypercapnie a fait l'objet d'un assez petit nombre de recherches ; on doit citer les travaux réalisés par BINET et BARGETON (172) chez diverses espèces soumises à l'asphyxie : l'occlusion trachéale chez le chien et la mise à sec chez l'anguille provoquent de l'hyperammoniémie. Les résultats obtenus chez les poissons par PEQUIN et SERFATY (173) sont conformes à ceux de BINET et BARGETON.

On ne peut omettre de mentionner ici le rôle important joué par l'excrétion urinaire de l'ammoniac dans la régulation de l'équilibre acide-base.

Dès 1877, WALTER (174) a montré que le chien supporte mieux que le lapin l'intoxication acide consécutive à l'ingestion d'acide chlorydrique : en effet, chez le chien, l'excrétion ammoniacale augmente en rapport avec la dose d'acide ingéré, alors que chez le lapin, ce mécanisme n'existe pas.

De la même façon, EPPINGER et TEDESCO (175) ont observé que si l'on prive un carnivore de l'apport protidique de son alimentation,

sa résistance à l'acidose diminue ; réciproquement, la brebis qui résiste mal à l'intoxication acide se comporte beaucoup mieux après ingestion d'albumine. Ainsi que le remarque POLONOVSKY (176), l'effet de l'ammoniurie est de subsister stoechiométriquement une base volatile aux ions sodiums et potassium, qui se trouvent ainsi économisés.

Précisément, nous constatons deux types de modifications de l'azote aminé des hématies : l'hypercapnie, et dans une moindre mesure l'hypoxie hypercapnique, ont pour effet d'augmenter le taux de l'azote aminé intraglobulaire ; l'hypoxie exerce l'effet inverse.

Cette opposition entre les conséquences de l'hypoxie et de l'hypercapnie paraît être liée à la valeur de la p_{CO_2} sanguine. On peut établir un rapprochement entre ce phénomène et les variations affectant le phosphore estérifié ou le potassium intracellulaire au cours des états d'alcalose et d'acidose : on observe généralement une augmentation de ces constituants pendant l'hypoxie hypocapnique (141-177) l'hyperventilation hypocapnique (142, 178, 179) et une chute lors de l'hypercapnie (180, 181).

Certains auteurs, nous l'avons dit, ont estimé que la diminution de la concentration intraglobulaire du potassium était liée stoechiométriquement à une augmentation de l'azote aminé à l'intérieur des hématies (182, 183 et 183 bis). Les faits que nous rapportons pourraient relever d'un mécanisme compensateur analogue.

Toutefois, nous avons signalé au cours de l'hyperoxie une diminution notable de l'azote aminé coïncidant avec une hausse du phosphore inorganique et du magnésium plasmatique alors que les autres électrolytes demeurent inchangés. Comme nous l'avons mentionné dans l'examen critique des données de la littérature, les relations susceptibles d'exister entre la répartition érythroplasmique des amino-acides et les échanges ioniques sont encore mal élucidées. Il apparaît qu'il s'agit là d'un phénomène fort important et l'on doit souhaiter qu'il fasse l'objet d'investigations approfondies.

En effet, on ne peut manquer d'être frappé par l'opposition qui existe entre les résultats que nous obtenons *in vivo* et les conclusions qui découlent des expériences réalisées *in vitro* par BOULANGER et ses collaborateurs. Selon ces biochimistes, le manque d'oxygène entraînerait le passage des amino-acides dans les hématies, alors que le CO_2 , favorisant la dissociation de l'oxyhémoglobine, provoquerait ainsi la sortie des acides aminés intraglobulaires. Ces résultats obtenus sur du sang enrichi au préalable en acides aminés, recueilli au préalable sur un anticoagulant, ne peuvent évidemment pas être transposés, tels quels, chez l'être vivant ayant à assurer l'homéostasie par des procédés divers, qui vont des réactions prenant place à l'échelon intracellulaire jusqu'aux adaptations fonctionnelles intéressant l'organisme dans son ensemble.

Parmi les réactions au niveau cellulaire, il faut citer les modifications de l'activité enzymatique. En ce qui regarde les enzymes intervenant dans le métabolisme azoté, on peut mentionner les recherches de BERRY et SMYTHE (184), HIGHMAN et ATLAND (185) et de SCHAEFFER

(186), mais il est nécessaire de faire observer que les quelques modifications observées sont le résultat d'agressions respiratoires sévères, auxquelles nos conditions expérimentales ne peuvent pas être comparées.

On ne peut exclure une participation endocrinienne aux phénomènes que nous observons. Il est bien connu, en effet, que dans les conditions où nous nous sommes placés, il se produit d'importantes réactions des glandes endocrines. Rappelons les travaux de CANNON et HOSKIN (187), JOURDAN (188), BINET et LANXADE (189), HERMANN et JOURDAN (190) PAULET, CIER et KLEPPING (191).

Ces auteurs ont démontré la mise en jeu des centres adrénalino-sécréteurs sous l'influence de l'hypoxie et de l'hypercapnie.

Nombreuses sont, par ailleurs, les observations révélant des réactions hypophysaires (193, 194), thyroïdiennes (195-196), pancréatiques (191) et surtout cortico-surrénaliennes (197-198) à l'hypoxie et à l'hypercapnie.

Quelques auteurs ont essayé de préciser la participation éventuelle des glandes endocrines dans les variations de l'acido-sanguine au cours des modifications des tensions gazeuses. En ce qui concerne la surrénale, PERES (147) a montré que l'amplitude des variations est plus faible chez les animaux surrénalectomisés que chez les animaux intacts ; en outre, la diminution de l'azote aminé observée au début de l'hypoxie ne se manifeste pas chez les animaux opérés.

Tout ceci plaide en faveur d'une intervention surrénalienne.

L'intervention de la STH dans l'excrétion azotée en altitude, est attestée par les expériences de HALE et MEFFERD (199) : seule l'excrétion de l'urée et de l'acide urique se trouve significativement modifiée chez les animaux traités à la STH. L'excrétion de la créatine, de la créatinine et des acides aminés ne paraît pas changer.

Enfin des expériences dues à MANSFELD et MULLER (200) ont démontré le rôle certain joué par la thyroïde dans le métabolisme azoté en anoxie ou asphyxie : l'anoxémie détermine toujours un accroissement de l'azote urinaire chez le lapin normal ou le chien normal. Ces phénomènes ne se produisent pas chez les animaux thyroïdoprives.

Il conviendrait de comparer nos résultats aux effets de certaines hormones dont on connaît à coup sûr la libération au cours des états d'hypoxie ou d'hypercapnie. Par exemple, on peut rapprocher les conséquences de l'hypoxie des effets de l'adrénaline. Il paraît donc souhaitable que de nouvelles expériences permettent de préciser les interventions endocriniennes que l'on peut entrevoir.

CONCLUSIONS

Nous avons déterminé le taux de l'azote aminé dans le sang de rats respirant, pendant un temps compris entre 30 minutes et 6 heures, une atmosphère enrichie en anhydride carbonique ou appauvrie en oxygène, ou combinant ces deux modifications, ou constitué par de l'oxygène pur.

1) Lorsque les animaux sont placés dans une atmosphère hypoxique ($FiO_2 = 0,07$), le taux de l'azote aminé sanguin diminue de 18 %. Le taux de l'azote α -aminé du plasma ne subit que des fluctuations minimales et l'on observe une chute significative de l'azote aminé intraglobulaire.

2) Dans le cas de l'hypercapnie normoxique, le taux de l'azote aminé sanguin augmente (27 % après 30 mn. d'hypercapnie). Cette variation est imputable principalement à l'augmentation affectant l'azote aminé des hématies, car dans le plasma, on ne constate que des modifications relativement modestes.

3) Après une asphyxie, les changements affectant l'azote aminé du sang et des hématies sont tout à fait comparables à ce que l'on observe au cours de l'hypercapnie, exception faite de l'expérience d'asphyxie la plus longue (6 heures) qui est caractérisée par la chute de l'azote intraglobulaire, signe typique de l'hypoxie.

4) L'influence de l'anhydride carbonique paraît donc attestée par les résultats des expériences d'hypercapnie tant normoxique qu'hypoxique. Elle s'exerce en favorisant l'accumulation de l'azote aminé intraglobulaire. A la lumière des travaux concernant les échanges potassium-azote aminé dans l'organisme, ce résultat est à rapprocher des faits déjà connus concernant certains mouvements des électrolytes sous l'influence du CO_2 , en particulier la sortie du potassium intracellulaire.

5) Les effets de l'hypoxie sont dûs, semble-t-il, à deux phénomènes distincts : d'une part au manque d'oxygène proprement dit, d'autre part à l'hypocapnie qui résulte de l'hyperventilation hémoréflexe consécutive à l'hypoxie. Là encore, on peut signaler un balancement entre les mouvements de l'azote aminé et du potassium.

6) Il est intéressant de noter que les effets de l'inhalation d'oxygène pur sont particulièrement peu évidents. Seule, une diminution de l'azote intraglobulaire après deux heures d'hyperoxie mérite d'être signalée. On ne peut pas la rapprocher des mouvements du sodium ou du potassium.

Ces phénomènes sont très différents des observations effectuées in vitro par certains chercheurs. Il convient donc de les concevoir comme étant intégrés à l'ensemble des régulations homéostatiques de l'organisme lors d'agressions respiratoires.

APPENDICE

TABLEAU XIII

TEMOINS HYPERCAPNIE

	poids du rat	hématocrite	azote aminé d sang	azote aminé du plasma	azote aminé des globules
604	292	45,5	9,12	7,83	10,66
605	285	50	9,06	8,07	10,48
609	255	38	8,31	7,32	9,92
610	280	44	9,18	6,96	12,00
633	272	44		9,66	
634	277	46	11,13	9,03	13,59
692	267	37	9,77	9,00	11,08
709	255	44	10,54	8,23	13,48
710	264	46	10,16	7,71	13,02
782	280	45		12,00	
783	360	48		11,49	
moyenne arithmétique	280,63	44,32	9,66	8,845	11,78
erreur stan- dard de la moyenne			0,324	0,494	0,512
écart type			0,919	1,637	1,417

TABLEAU XIV

HYPERCAPNIE 30 MINUTES

	poids du rat g.	hématocri- te	azote aminé du sang	azote aminé du plasma	azote aminé des globules
600	307		11,13	8,78	
606	275	43	12,24	7,44	21,02
697	290	46	11,01	10,02	9,99
698	250	42	7,96		
779	290	45	13,59	11,37	16,30
780	340	45	13,23	12,00	14,73
781	330	45	13,53	10,74	16,93
moyenne arithmétique	297,42	44,43	12,29	10,06	15,50
erreur stan- dard de la moyenne			0,3243	0,6580	1,488
écart type			2,522	1,611	3,644

TABEAU XV

HYPERCAPNIE 1 HEURE

	poids du rat g.	hémato- crite	azote aminé du sang	azote aminé du plasma	azote aminé des globules
601	328	45	11,61		
607	290	43	12,36	7,20	21,52
608	270	43	15,90	7,08	27,59
632	299	47	11,06	10,64	11,53
	325	43,5	11,20	8,40	14,84
	243	43,5	9,77	7,13	13,19
664	293	46	10,20	8,87	11,76
moyenne arithmétique	292,57	44,43	11,73	8,22	16,74
erreur stan- dard de la moyenne			0,7674	0,5718	2,637
écart type			2,032	1,401	6,457

TABLEAU XVI

HYPERCAPNIE 2 HEURES

	poids du rat g.	hémato- crite	azote aminé du sang	azote aminé du plasma	azote aminé des globules
602	243	43	9,18	7,83	10,96
603	260	45,5	10,02	8,43	13,67
688	240	45	10,16	8,87	11,73
689	304	45	13,12	8,87	20,27
711	299	43	9,17	7,46	11,43
712	255	45	10,03	8,61	9,84
784	292	45	13,83	11,85	16,24
785	290	48,5	14,22	10,26	18,42
moyenne arithmétique	272,87	45,00	11,29	9,02	14,06
erreur stan- dard de la moyenne			0,7266	0,4827	1,361
écart type			2,0555	1,365	3,849

TABLEAU XVII

HYPERCAPNIE 4 HEURES

	poids du rat g.	hémato- crite	azote aminé du sang	azote aminé du plasma	azote aminé des globules
690	280	45	16,20	8,74	
691	290	37	11,06	9,45	13,80
704	262	33	12,23	7,45	21,91
705	317	41	10,28	8,10	13,44
706	260	41	10,99	8,10	15,15
707	270	41	12,65	8,10	19,19
708	322	45	10,03	7,46	13,17
moyenne arithmétique	285,85	40,42	11,21	8,20	16,11
erreur stan- dard de la moyenne			0,4219	0,2668	1,4733
écart type			1,0344	0,7064	3,608

TABLEAU XVIII

HYPERCAPNIE 6 HEURES

	poids du rat g.	hémato- crites	azote aminé du sang	azote aminé du plasma	azote aminé des globules
535	270	45,5	9,99	9,87	10,13
536	307	48	11,88	10,29	13,60
702	317	41	11,15	6,76	17,45
703	300	41	12,54	8,09	18,94
841	266	42,5	9,60	8,40	11,22
842	259	43,5	10,60	8,31	13,57
moyenne arithmétique	297,00	43,58	10,96	8,62	14,15
erreur stan- dard de la moyenne			0,4658	0,5244	1,407
écart type			1,142	1,2856	3,445

TABLEAU XIX

HYPOXIE TEMOINS

	poids du rat g.	hémato- crite	azote aminé du sang	azote aminé du plasma	azote aminé des globules
551	302	37,5	12,62		
556	290		11,15	11,67	
575	280	44	9,69	7,56	12,40
596	215	45,5	8,16	6,93	9,63
613	240	37,5	11,76	9,03	15,31
616	260	37,5	12,00	8,01	17,65
624	300	45	12,32	9,20	16,13
627	315	45,5	11,62	10,36	13,12
645	280	41	11,92	9,12	15,99
685	270	41,5	10,46	8,23	13,60
695	320	40,5	10,60	8,27	14,02
moyenne arithmétique	279,21	41,55	11,12	8,98	14,20
erreur stan- dard de la moyenne			0,42	0,43	0,80
écart type			1,31	1,35	2,41

TABLEAU XX

HYPOXIE 30 MINUTES

	poids du rat g.	hémato- crite	azote aminé du sang	azote aminé du plasma	azote aminé des globules
621	290	45	10,36	9,64	11,24
622	290	44,5	13,58	9,46	18,71
623	275	47,5	11,96	9,46	14,72
625	230	45,5	12,31	10,00	15,07
626	270	49,5	11,62	8,84	14,45
628	295	44,5	12,86	8,58	18,19
629	285	48	9,64		
630	290	47	8,58	9,82	7,18
moyenne arithmétique	278,12	45,31	11,36	9,40	14,22
erreur stan- dard de la moyenne			0,08125	0,0682	1,3064
écart type			0,7334	0,5138	3,9712

TABLEAU XXI

HYPOXIE 1 HEURE

	poids du rat g.	hémato- crite	azote aminé du sang	azote aminé du plasma	azote aminé des globules
547	266	47	8,76		
552	280	47	10,35	8,28	12,68
553	285	47,5	12,36	9,70	15,30
573	290	49,5	9,77	7,07	12,52
578	255	51		6,56	
595	270	45,5	9,66	5,43	14,72
643	265	47	10,02	9,51	10,59
644	270	43	9,27	7,52	11,59
moyenne arithmétique	272,70	41,45	10,01	7,72	12,90
erreur stan- dard de la moyenne			0,4266	0,5865	0,7134
écart type			1,1304	1,5536	1,749

HYPOXIE 2 HEURES

	poids du rat g.	hémato- crite	azote aminé du sang	azote aminé du plasma	azote aminé des globules
548	300	47		12,60	
549	288	48	9,95	9,42	10,52
554	275	48,5	12,30	9,55	15,54
555	265	47,5	11,58	9,42	13,96
574	310	48	9,64	6,70	12,82
579	270	44,5	11,20	11,20	11,19
582	315	48	9,84	6,25	13,72
moyenne arithmétique	289	47,35	10,75	9,305	12,95
erreur stan- dard de la moyenne			0,4483	0,8538	0,7739
écart type			1,0982	2,596	1,8957

TABLEAU XXIII

HYPOXIE 3 HEURES

	poids du rat g.	hémato- crite	azote aminé du sang	azote aminé du plasma	azote aminé des globules
682	285	44,5	6,33	7,11	5,35
683	235	46,5	9,27	9,27	9,27
684	325	45	9,00	7,53	10,75
687	280	43,5	9,00	6,87	10,95
693	285	47	9,97	8,52	
694	265	47	9,97	8,16	
696	250	46	10,33	8,34	
moyenne arithmétique	275	45,64	9,11	7,97	10,37
erreur stan- dard de la moyenne			0,4743	0,3194	0,9466
écart type			1,2588	0,8449	2,5049

TABLEAU XXIV

HYPOXIE 4 HEURES

	poids du rat g.	hémato- crite	azote aminé du sang	azote aminé du plasma	azote aminé des globules
576	300	48	9,96	7,43	12,70
580	295	44,5	9,76	9,76	9,76
583	285	46	8,72	7,68	9,94
597	275	47	8,73	6,36	11,66
611	290	40		7,68	
612	230	35,5	10,29	8,10	14,26
646	260	50	9,39	9,39	9,39
647	295	48,5	9,39		
moyenne arithmétique	278,75	44,93	9,46	8,055	11,28
erreur stan- dard de la moyenne			0,0648	0,4393	0,7968
écart type			0,5882	1,1622	1,9513

TABLEAU XXV

HYPOXIE 6 HEURES

	poids du rat g.	hémato- crite	azote aminé du sang	azote aminé du plasma	azote aminé des globules
577		46	9,52	8,23	11,03
581	290	39,5	9,77	6,49	13,59
585	285	43	11,06	6,69	16,85
598	245	44	8,28		
614	265	40,5	9,15	10,50	7,16
615	175	37,5	7,73	11,88	8,13
617	255	41,5	10,08	8,61	12,15
618	235	41,5		10,71	
619	240	46,5		10,71	
620	215	40		8,94	
moyenne arithmétique	248,50	42,12	9,234	9,002	11,48
erreur stan- dard de la moyenne			0,3507	0,5718	1,4614
écart type			0,9925	1,8094	3,5816

TABLEAU XXVI

TEMOINS ASPHYXIE

	poids du rat g.	hémato- crite	azote aminé du sang	azote aminé du plasma	azote aminé des globules
715	275	48	8,43	8,34	8,52
716	240	47	7,89	8,82	6,84
720	310	48	9,09	6,33	12,08
721	290	46	8,70	7,68	9,89
726	330	44	8,92	6,92	9,42
731	262	43	9,22	6,61	10,48
732	300	41	9,38	7,38	12,25
737	285	44	8,28	6,54	10,49
738	285	42		7,89	
743	290	42	9,28	7,68	11,48
753	256	43		6,15	
762	265	44		8,07	
763	285	43	7,83		
moyenne arithmétique	281	44,23	9,73	7,40	10,16
erreur stan- dard de la moyenne			0,1830	0,1974	0,4884
écart type			0,5783	0,6819	1,867

TABLEAU XXVII

ASPHYXIE 30 MINUTES

	poids du rat g.	hémato- crite	azote aminé du sang	azote aminé du plasma	azote aminé des globules
729	295	46	9,69	6,00	14,02
730	320	46	10,07	8,46	11,96
735	305	46	8,01	5,89	10,49
736	325	45	8,94	7,62	10,55
746	268	46	8,55	7,62	9,64
747	307	43	8,28	7,35	9,51
751	195	50	7,74	5,46	10,02
752	263	52	7,74	5,46	9,84
moyenne arithmétique	283,5	46,7	8,63	6,73	
erreur stan- dard de la moyenne			0,3245	0,4130	0,5459
écart type			0,9181	1,168	1,544

TABEAU XXVIII

ASPHYXIE 1 HEURE

	poids du rat g.	hémato- crite	azote aminé du sang	azote aminé du plasma	azote aminé des globules
713		53	10,02	5,61	13,93
714		57	9,09	8,16	12,97
734	290	43	12,76	6,30	21,32
739	291	51	8,34	6,00	10,58
740	318	47	8,94	6,00	12,25
748	302	45	8,16	8,70	7,50
749	268	46	8,94	7,08	11,12
750	308	46		7,08	
	230	48	10,77	8,49	12,22
moyenne arithmétique	286,0	48,70	9,63	7,04	
erreur stân- dard de la moyenne			0,4878	0,4129	1,823
écart type			1,3785	1,167	1,630

TABEAU XXIX

ASPHYXIE 2 HEURES

	poids du rat g.	hémato- crite	azote aminé du sang	azote aminé du plasma	azote aminé des globules
724	302	44	8,92	5,84	12,84
725	304	46	9,07	5,38	13,40
741	285	43	9,66	8,22	11,56
742	282	43	9,66	7,98	11,88
744	285	43	9,26	9,24	10,91
745	325	44	9,36	9,09	10,35
760	255	49,5	10,77	7,95	13,64
768	217	47,5	10,35	5,13	19,05
moyenne arithmétique	281,87	45	9,75	7,35	12,96
erreur stan- dard de la moyenne			0,1923	0,5862	0,9586
écart type			0,5444	1,658	2,711

TABLEAU XXX

ASPHYXIE 4 HEURES

	poids du rat g.	hémato- crite	azote aminé du sang	azote aminé du plasma	azote aminé des globules
717	280	51	9,09	8,94	9,23
718	265	43	8,94	6,33	12,39
719	260	46	8,94	7,05	11,15
727	350	44	9,15	6,92	11,98
728	292	43	9,22	6,30	13,09
761	245	50	10,35	7,62	13,08
766	250	47	9,96	6,21	14,19
767	252	49	9,03	7,29	10,84
moyenne arithmétique	274,25	46,62	9,33	7,08	11,99
erreur stan- dard de la moyenne			0,1506	0,3209	0,5268
écart type			0,4266	0,9077	1,490

TABLEAU XXXI

ASPHYXIE 6 HEURES

	poids du rat g.	hémato- crite	azote aminé du sang	azote aminé du plasma	azote aminé des globules
722	290	48	9,24	8,13	10,44
723	245	48	9,	10,35	7,76
754	222	50	7,20	5,73	8,67
755	270	51	7,89	5,55	10,14
756	239	47	7,47	9,36	5,33
757	233	47	7,08		
764	215	47	6,09	9,96	1,72
765	215	50	7,29	7,02	7,56
moyenne arithmétique	241,12	48,5	7,66	8,69	7,37
erreur stan- dard de la moyenne			0,1162	0,7416	1,760
écart type			1,0392	1,962	1,473

TABLEAU XXXII

HYPEROXIE TEMOINS

D	poids du rat g.	hémato- crite	azote aminé du sang	azote aminé du plasma	azote aminé des globules
530	288		8,56	8,12	
544	277	43,5	9,93	8,28	12,07
558	290	43	12,27	9,78	15,57
563	255	38	11,18	9,13	14,52
575	280	44	9,69	7,56	12,40
672	290	37,5	10,71	8,04	13,29
676	305	40,5	9,86	8,00	12,59
776	255	45	11,02 8,82	8,20 7,35	14,40
moyenne arithmétique	280	41,64	10,22	8,27	13,50
erreur stan- dard de la moyenne			1,13	1,01	1,50
écart type			3,39	3,06	3,97

TABLEAU XXXIII

HYPEROXIE 1 HEURE

	poids du rat g.	hémato- crite	azote aminé du sang	azote aminé du plasma	azote aminé des globules
508	239	38	9,06	8,29	10,32
523	290	42	10,41	7,20	14,84
528	250	41,5	8,42	7,02	10,39
557	280	43	11,57	8,74	15,32
590	255	46	9,57	7,56	11,93
670	300	41	10,54	7,84	14,42
671	285	42	10,93	8,74	14,65
	282	40	11,14	9,64	13,38
	12	38	11,26	9,64	13,90
moyenne arithmétique	277,10	41,27	10,32	8,30	13,24
erreur stan- dard de la moyenne			1,13	1,02	1,28
écart type			3,40	3,05	3,85

TABLEAU XXXIV

HYPEROXIE 2 HEURES

	poids du rat g	hémato- crite	azote aminé du sang	azote aminé du plasma	azote aminé des globules
510	261	35	8,29	8,22	8,42
524	275	38,5	9,21	7,35	12,18
529	271	41	8,56	6,81	11,32
559	310	45,5	11,57	9,64	13,88
	275	39	10,41	10,53	10,22
	295	45	8,94	9,92	7,74
592	265	50	8,64	6,84	10,44
677	265	43	10,28	9,56	11,23
678	350	40,5	9,94	9,38	10,76
moyenne arithmétique	285,10	41,92	9,54	8,47	10,75
erreur stan- dard de la moyenne			1,09	1,10	1,24
écart type			3,27	3,11	3,50

TABLEAU XXXV

HYPEROXIE 4 HEURES

	poids du rat g.	hémato- crite	azote aminé du sang	azote aminé du plasma	azote aminé des globules
511	251	42,5	9,20	7,80	11,09
525	268	42,5	11,11	8,01	15,30
531	251	43	8,82	6,74	9,96
532	295	43	8,13	6,45	10,33
560	280	45	11,44	9,51	13,80
564	250	46	10,16	8,61	11,97
593	240	47,5	8,52	6,75	10,47
594	275	43,5	8,52	6,15	11,59
680	290	44,5	10,28	8,08	13,02
681	255	43	10,36	8,66	12,61
moyenne arithmétique	265,5	44,05	9,65	7,67	12,01
erreur stan- dard de la moyenne			1,03	0,92	1,15
écart type			3,27	2,920	3,65

TABLEAU XXXVI

HYPEROXIE 6 HEURES

	poids du rat g.	hémato- crite	azote aminé du sang	azote aminé du plasma	azote aminé des globules
512	267	34	8,16	7,20	10,02
526	278	39,5	12,03	8,22	16,94
527	289	43	8,40	8,40	8,40
	270	42	8,45	7,71	9,47
	290	43	12,02	9,31	14,69
566	245	45	11,37	8,25	15,18
566	280	50	11,10	9,21	12,99
674	290	44	10,44	8,91	12,38
675	310	43	13,02	9,18	18,11
moyenne arithmétique	279,80	42,61	10,44	8,56	13,13
erreur stan- dard de la moyenne			1,14	0,97	1,21
écart type			3,43	3,08	3,62

BIBLIOGRAPHIE

=====

- 1 - MOREL A., 1941 in : GRIGNARD, Traité de Chimie organique, 13, 1-31.
- 2 - RITTENBERG et SCHEENHEIMER, t. SOULA, Précis de Physiologie, Paris, 1947, p. 594.
- 3 - ALBANESE et HOLT, t. SOULA, op. cit., p. 594.
- 4 - VAN SLYKE (D.D.), MEYER (G.M.), 1912, J. Biol. Chem., 12, 399.
- 5 - SHARF (R.), WOOL (I.G.), 1964, Nature, 202, 603-604.
- 6 - FOLIN (O.), DENIS (W.), 1912, J. Biol. Chem. 11, 161-167.
- 7 - FOLIN (O.), DENIS (W.), 1912, J. Biol. Chem. 12, 141.
- 8 - VAN SLYKE (D.D.), MEYER (G.M.), 1913, J. Biol. Chem., 16, 197-212.
- 9 - COSTANTINO (A.), 1913, Biochem. Z., 55, 402.
- 11 - SBARSKY (B.), 1940, Enzymologia, 9, 302-319.
- 12 - SBARSKY (B.), MUCHAMEDOW, 1925, Biochem. Z., 155, 495.
- 13 - SBARSKY (B.), SUBKOWA, 1925, Biochem. Z., 161, 406.
- 14 - USSING (H.H.), 1943, Acta Physiol. Scand., 5, 335-350.
- 15 - USSING (H.H.), 1943, Acta Physiol. Scand., 6, 223-232.
- 16 - BOCK (Y.C.), 1916, J. Biol. Chem., 28, 357-368.
- 17 - HUNTER (A.), CAMPBELL (W.R.), 1918, J. Biol. Chem., 33, 169.
- 18 - STOLZMANN (Z.), 1939, Bull. Soc. Ch. Biol., 21, 549-582.
- 19 - WILSON (D.W.), ADOLPH (E.F.), 1917, J. Biol. Chem., 29, 405.
- 20 - ABDERHALDEN (E.), KURTEN (H.), 1921, Pflüg. Arch. ges. Physiol. 189, 311.
- 21 - HAUSLER (H.), 1926, Arch. exp. Pathol., 115, 173.
- 22 - BOULANGER (P.), 1952, J. Physiol., (Paris), 44, 381-414.
- 23 - CHRISTENSEN (H.N.), COOPER (P.F.), JOHNSON (R.D.), LYNCH (E.L.), 1947 J. Biol. Chem., 168, 191.

- 24 - RIGGS (T.R.), CHRISTENSEN (H.N.), PALATINE (I.M.), 1952, J. Biol. Chem., 194, 53.
- 25 - OXENDER (D.L.), CHRISTENSEN (H.N.), 1963, J. Biol. Chem., 238, 368.
- 26 - RIESER (P.), 1962, Biol. Bull., 123, 461 (résumé).
- 26" - RIESER (P.), 1962, Exp. cell. Res., 27, 577-580.
- 27 - RIESER (P.), 1961, Exp. cell. Res., 24, 165-167.
- 28 - WINTER (C.G.), CHRISTENSEN (H.N.), 1964, J. Biol. Chem., 239, 872-878.
- 29 - CROWE (S.J.), CUSHING (H.), ALLEN (J.), 1910, Bull. John Hopkins Hosp. 21, 127.
- 30 - EVANS (H.M.), LONG (J.A.), 1921, Anat. Rec., 21, 62-63.
- 31 - BENEDICT (E.B.), PUTMAN (T.J.), TEEL (M.), 1930, Am. J. Med. Sci., 179, 487-497.
- 32 - EVANS (H.M.), 1933, J.A.M.A., 101, 425-431.
- 33 - WADHEN (F.), 1932, Biochem. Z., 255, 189-199.
- 34 - GOLDBERG (I.), 1938, C.R. Soc. Biol., 128, 1135-1136.
- 35 - TUCHMANN-DUPLESSIS, 1952, Presse médicale, 60, 949-951.
- 36 - TREMOLIERES (J.), 1955, Presse médicale, 63, 271-274.
- 37 - RUSSEL (J.A.), CAPIELLO (M.), 1949, Endocrinol., 44, 333-334.
- 38 - BARTLETT (P.D.), STEVENSON (A.), 1954, Endocrinol., 55, 200-204.
- 39 - NOALL (M.W.), RIGGS (T.R.), WALKER (L.M.), CHRISTENSEN (H.N.), 1957, Science, 126, 1002-1004.
- 40 - KOSTYO (J.L.), HOTCHKISS (J.), KNOBIL (E.), 1959, Science, 130, 1653-1654.
- 41 - RAGHUPATHY (E.), TONG (W.), CHAIKOFF (I.L.), 1963, Endocrinol., 72, 620.
- 42 - LI (C.H.), GESHWIND (I.), EVANS (H.M.), 1949, J. Biol. Chem., 177, 191-195.
- 43 - BJORNEBOE (M.), FLEMMING (R.), SONDERGART (T.), 1957, Acta Endocrinol., 9, 318-327.

- 44 - LUCK (J.M.), GRIFFIN (A.C.), BOER (G.), WILSON (M.), 1954, J. Biol. Chem., 206, 767-777.
- 45 - LUCK (J.M.), MORRISON (G.), WILBUR (L.F.), 1928, J. Biol. Chem., 77, 151.
- 46 - EICHHORN (J.), SCULLY (E.), HALKERSTON (I.D.K.), HECHTER (O.), 1961, Proc. Soc. exp. Biol. Med., 106, 153.
- 47 - PENDE (N.), 1928, Endocrinologie, 1, 161-167.
- 48 - BLANCHARD (L.), PENAU (H.), SIMONNET (H.), 1932, La Thyroïde, in : Le Problème des glandes à sécrétions internes, Paris, P.U.F., 1932 p. 246.
- 49 - MARTINI (E.), 1928, Boll. Soc. ital. biol. sperim., 3, 451-454.
- 50 - BONDY (P.K.), 1954, Endocrinol., 55, 354-360.
- 51 - FARR (L.E.), ALPERT (L.R.), 1940, Am. J. Physiol., 128, 772.
- 52 - THORNBURN (C.C.), MATTY (A.J.), 1962, Gen. Comp. Endocrinol., 2, 622-623.
- 53 - LUCK (J.M.), MORSE (S.W.), 1933, Biochem. J., 27, 1648.
- 54 - DAVIS (B.L. jr), LUCK (J.M.), 1936, Am. J. Physiol., 117, 542.
- 55 - CRISMON (C. A.), HANVEY (R.V.), LUCK (J.M.), 1940, Am. J. Physiol., 130, 171-176.
- 56 - GRIFFIN (A.C.), LUCK (J.M.), KULAKOFF (V.), MILLS (M.), 1954, J. Biol. Chem., 209, 387-393.
- 57 - LONG (C.N.H.), 1952, Ciba Found. Coll., 4, 139-147.
- 58 - FARRELL (G.L.), Mac CANN (S.M.), 1952, Endocrinol., 50, 274-276.
- 59 - LUCK (J.M.), GRIFFIN (A.C.), RINFRET (A.P.), 1952, Stanford Med. Bull., 10, 179.
- 60 - LONG (C.N.H.), KATZIN (B.), FRY (E.G.), 1940, Endocrinol., 26, 309-343.
- 61 - BAKER (R.), MILLER (G. jr), 1951, Endocrinol., 49, 584.
- 62 - LEVIN (L.), LEATHEM (J.H.), 1942, Am. J. Physiol., 136, 306-313.
- 63 - LEATHEM (J.H.), 1945, Proc. Soc. exp. Biol. med., 60, 260.
- 64 - SHACTER (B.), ENTENMAM (C.), 1952, Am. J. Physiol., 170, 442-447.

- 65 - WHITE (A.), DOUGHERTY (T.), 1945, Endocrinol., 36, 207.
- 66 - HASTINGS (A.), COMPERE (E.), 1931, Proc. Soc. exp. Biol. Med., 28, 376.
- 67 - LEVIN (L.), LEATHEM (J.H.), CRAFTS (R.C.), 1941, Am. J. Physiol., 136, 776-782.
- 68 - CORDIER (D.), PERES (G.), 1956, J. Physiol., Paris, 48, 468-473.
- 69 - PERES (G.), ZUINGELSTEIN (G.), BANGE (C.), 1962, Travaux du 87ème Congrès des Sociétés Savantes, Poitiers, 1962, pp. 1377-1382.
- 70 - HARTMAN (F.), LEWIS (L.), THATCHER (J.), STREET (H.), 1942, Endocrinol., 31, 287.
- 71 - DONTELWILL (W.), HILSCHER (W.), FRANK (H.), 1955, Klin. Wochenschr., 33, 725.
- 72 - CORDIER (D.), PERES (G.), 1958, Arch. intern. Physiol. Bioch., 66, 592-603.
- 73 - DUBREUIL (R.), TIMIRAS (P.S.), 1953, Am. J. Physiol., 174, 20-26.
- 74 - FRIEDBERG (F.), GREENBERG (D.), 1947, J. Biol. Chem., 168, 405-419.
- 75 - LEE (N.D.), WILLIAMS (R.H.), 1952, Proc. Soc. exp. biol. med., 79, 669-670.
- 76 - CORDIER (D.), PERES (G.), 1958, J. Physiol., Paris, 50, 229-232.
- 77 - CORDIER (D.), PERES (G.), 1961, C.R.Soc. Biol., 155, 521.
- 78 - PERES (G.), ZUINGELSTEIN (G.), 1961, J. Physiol., Paris, 53, 444-446.
- 79 - RYAN (W.L.), CRAVER (M.J.), 1963, Proc. Soc. exp. Biol. Med., 114, 816-819.
- 80 - WOOL (I.G.), 1960, Nature, 186, 728.
- 81 - WOOL (I.G.), WEINSHEL BAUM (E.I.), 1960, Am. J. Physiol., 198; 1111-1114.
- 82 - WOOL (I.G.), 1960, Am. J. Physiol., 199, 715-718.
- 83 - BLECHER (M.), 1961, Fed. Proc., 20, 140.
- 84 - JOSEPHSON (B.), DAHLBERG (G.), 1952, Scand. J. Lab. clin. invest., 4, 216, 236.

- 85 - BJORNESJO (K.B.), 1963, Scand. J. lab. clin. invest., 15, suppl. N° 69, 25-37.
- 86 - KOCHAKIAN (C.D.), MURLIN (J.R.), 1936, Am. J. Physiol. 117, 642-657.
- 87 - THORN (G.W.), ENGEL (L.), 1938, J. exp. med., 68, 299-312.
- 88 - LELU (P.), le contrôle sexuel et hypophysaire du métabolisme azoté (Thèse Doct. Sc. Paris), Lons-le-Saunier, 1942, Declume ed.
- 89 - ASCHERNAZY (A.), 1953, Ann. endocrinol., 14, 353-365.
- 90 - TREMOLIERES (J.F.), Intervention de quelques hormones stéroïdes dans les équilibres cellulaires et tissulaires (Thèse Doct. Sc., Paris), Paris, 1956, Masson ed.
- 91 - CHRISTENSEN (H.N.), JONES (J.C.), 1961, J Biol Chem., 236, 76-80.
- 92 - LANDAU (R.L.), LUGIBIHL (K.), 1961, J. clin. endocrinol. métab. 21, 1355-1363.
- 93 - LUCK (J.M.), MORRISSON (G.), WILBUR (L.F.), 1928, J. Biol. Chem., 77, 151.
- 94 - KERR (S.E.), KRIKOTIAN (V.H.), 1929, J. Biol. Chem., 81, 421.
- 95 - CRISMON (C.A.), HANVEY (R.V.), LUCK (J.M.), 1940, Am. J. Physiol., 130, 171-176.
- 96 - LUCK (J.M.), GRIFFIN (A.C.), BOER (G.), WILSON (M.), 1954, J. Biol. Chem., 206, 767-777.
- 97 - GRIFFIN (A.C.), LUCK (J.M.), KULAKOFF (V.), MILLS (M.), 1954, J. Biol. Chem., 209, 387-393.
- 98 - KIPNIS (D.M.), GALVAO (P.A.), GREWE (G.), DAUGHADAY (W.H.), 1959, J. lab. clin; med., 54, 914.
- 99 - SEGALS (S.), 1964, Nature, 203, 17-19.
- 100 - DOEMIN, "Sur la méthode d'étude de la répartition de l'azote aminé entre le plasma et les érythrocytes et sur les facteurs qui modifient cette répartition", en russe, Thèse, Moscou 1940, cité par SBARSKY (n° suivant).
- 101 - SBARSKY (B.), 1940, Enzymologia, 9, 302-319.
- 102 - CHRISTENSEN (H.N.), RIGGS (T.R.), FISCHER (H.), PALATINE (), 1952 J. Biol. Chem., 198, 1.

- 103 - RIGGS (T.R.), COYNE (B.A.), CHRISTENSEN (H.N.), 1954, J. Biol. Chem., 209, 395.
- 104 - RIGGS (T.R.), WALKER (L.M.), CHRISTENSEN (H.N.), 1958, J. Biol. Chem., 233, 1479-1484.
- 105 - GUNTHER (T.), WINKELMANN (W.), 1961, Arch. exp. pathol. pharmacol., 242, 277.
- 106 - NATHANS (D.D.), TAPLEY (D.F.), ROSS (J.E.), 1960, Biochim. Biophys. Acta, 41, 272.
- 107 - CHRISTENSEN (H.N.), 1960, Adv. Prot. Chem., 15, 239.
- 108 - GONDA (O.), QUASTEL (J.H.), 1962, Biochem. J., 84, 394.
- 109 - KOSTYO (J.L.), SCHMIDT (J.E.), 1963, Am. J. Physiol., 204, 1031-1038.
- 110 - RAISZ (L.G.), O'BRIEN (J.E.), 1963, Am. J. Physiol., 205, 816-820.
- 111 - DEQUIDT (J.), Les échanges érythro-plasmatiques d'acides aminés en présence d'hémoglobine et d'oxyhémoglobine (Thèse Doct. Pharm. LILLE), Lille, 1954.
- 112 - BOULANGER (P.), DUCOURAUBLE (J.), 1950, C.R. Acad. Sc. 230, 1984-1985.
- 113 - CHRISTENSEN (H.N.), RIGGS (T.), RAY (N.), 1952, J. Biol. Chem., 194, 41-50.
- 114 - STERN (J.R.), EGGLETON (L.V.), HEMS (R.), KREBS (H.A.), 1949, Biochem. J., 44, 410-418.
- 115 - PERES (G.), 1961, C.R. Soc. Biol., 155, 1294-1296.
- 116 - CORDIER (D.), CHANEL (J.), 1958, C.R. Soc. Biol., 152, 787-790.
- 117 - CORDIER (D.), CHANEL (J.), 1959, C.R. Soc. Biol., 153, 1042-1044.
- 118 - CORDIER (D.), BARNOUD (R.), BRANDON (A.M.), 1958, C.R. Soc. Biol., 152, 1525-1528.
- 119 - BARNOUD (R.), PERES (G.), 1963, J. Physiol., Paris, 55, 193-194.
- 120 - ESDALL (J.T.), WYMAN (J.), 1958, Biophysical-Chemistry, 1, 47, 13.
- 121 - ANFINSEN (C.B.), REDFIELD (R.R.), 1956, Advances in Protein Chemistry.
- 122 - DESNUELLES (P.), 1953, Advances in Enzymol., 14, 261.

- 123 - HILL (R.L.), SPACKMAN (D.E.), BROWN (D.M.), SMITH (E.L.), 1958 ,
Biochem. Prep., 6, 35.
- 124 - FRAME (E.), RUSSEL (J.A.), WILHEMI (A.), 1943, J. Biol. Chem.,
149, 255-270.
- 125 - RUSSEL (J.A.) , 1944, J. Biol. Chem., 156, 467-468.
- 126 - FOLIN (O.), 1922, J. Biol. Chem., 51, 377-393.
- 127 - LAMOTTE (M.), Initiation aux méthodes statistiques en Biologie,
Paris, 1957, Masson ed.
- 128 - Anonyme Statistique et Médecine in : Memento GEIGY, Bâle, 1956,
J.R. GEIGY, S.A. ed., pp. 27-44.
- 129 - BARBOUR (J.H.), SEEVERS (M.H.), 1943, J. Pharmacol. exp. Thérap.,
78.
- 130 - ROUGIER (G.), 1947, C.R. soc. Biol., 141, 78-79.
- 131 - ROBINSON (P.F.), 1961, U.S. Army Chem. Res. Dev., Report n° 3067,
1-21.
- 132 - CORDIER (D.), 1934, Ann. Physiol. Physicoch. Biol., 10, 301-330.
- 133 - CORDIER (D.), 1935, Ann. Physiol. Physicoch. Biol., 11, 138-142.
- 134 - CORDIER (D.), 1935, Ann. Physiol. Physicoch. Biol., 11, 162-175.
- 135 - STEFANOVIC (M.), 1954, Bull. Soc. Chim. Biol., 36, 1151-1161.
- 136 - STUPFEL (M.), 1960, J. Physiol., Paris, 52, 673-725.
- 137 - MARCOTTE-BOY (G.), CHEYMOL (J.), 1953, Bull. Soc. Chim. Biol.,
35, 1415-1420.
- 138 - BERRY (L.J.), SMYTHE (D.S.), 1962, Am. J. Physiol., 203, 155-159.
- 139 - PERES (G.), 1961, C.R. Soc. Biol., 155, 1651-1654.
- 140 - MEFFERD (R.B.jr), HALE (H.B.), 1958, Am. J. Physiol., 193, 443-
448.
- 141 - BANGE (C.), PERES (G.), 1963, Arch. Sc. Physiol., 17, 289-295.
- 142 - BROWN (E.B.jr), CAMPBELL (G.S.), ELAM (J.O.), GOLLAN (F.),
HEMINGWAY (A.), VISCHER (M.B.), 1948, J. Appl. Physiol. 1, 848-
855.
- 143 - BRANDT (I.K.), HARNED (H.S.), CROOKE (R.E.), 1958, Am. J. Physiol.,
193, 263-268.

- 144 - DASTRE (A.), 1879, De la Glycémie asphyxique, Paris, Le Progrès Médical ed., 8 pp.
- 145 - CORDIER (D.), MAGNE (H.), MAYER (A.), 1927, Ann. Physiol. Physiol. Physicoch. Biol., 3, 791-817.
- 146 - DESSAUX (G.) La réserve glycogénique du coeur des mammifères : Etude expérimentale des variations du taux du glycogène cardiaque chez le rat, sous l'influence des modifications de tension des gaz du sang et dans divers états de choc. (Thèse Doct. Sc., Lyon). Lyon, 1954.
- 147 - PERES (G.), les Protéiques sériques et leurs modifications sous l'influence de la surrénalectomie, des variations des tensions gazeuses et de divers types d'agression. (Thèse Doct. Sc., Lyon). Lyon, 1955.
- 148 - DUVEAU (A.), Contribution à l'étude du métabolisme glucidique chez la grenouille. Influence de l'asphyxie et de l'hypoxie progressives sur le taux intra-tissulaire et sur la vitesse de phosphorylation du glycogène dans le foie et le muscle squelettique (Thèse Doct. Sc., Lyon), Lyon, 1961, Bosc ed.
- 149 - BECKER-FREYSSING (H.), LOESCHKE (H.H.), LUFT (U.), OPITZ (E.), 1942-1943, Luftfahrtmedizin, 7; 180-204.
- 150 - KARSNER (H.T.), 1916, J. exp. Med., 23, 149.
- 151 - GRANDPIERRE (R.), GROGNOT (P.), 1954, J. Physiol., Paris, 46, 375-377.
- 152 - GROGNOT (P.), CHOME (J.), SENELAR (R.), 1955, Anesth. Analg., 12, 900-911.
- 153 - BERT Paul, La Pression barométrique, Paris, 1878, Messon ed.
- 154 - BINET (L.), STRUMZA (M.V.), 1947, C.R. Soc. Biol., 141, 3-5.
- 155 - DEJOURS (P.), 1959, J. Physiol., Paris; 51, 163-261.
- 156 - SENELAR (R.), BOUVEROT (P.), 1957, Arch. Biol. Thermoclim., 2, N° 4 - (8pp)
- 157 - DOLEZAL (V.), 1962, Rev. Med. aeron. spaz., 25, 219-233.
- 158 - STRUMZA (M.V.), 1962, J. Physiol., Paris, 54, 77-152.
- 159 - SHILLING (C.M.), THOMSON (R.M.), BEHNKE (A.R.), SHAW (L.A.), MESSER (A.C.), 1934, Am. J. Physiol., 107, 29-36.
- 160 - CRUMP (E.P.), SCHECK (J.F.), MUKHERJI (B.K.), HARRIS (R.), TURNER (W.D.), 1955, J. Pédiatr. 47, 442.

- 161 - CORDIER (D.), BARNOUD (R.), 1959, C.R. Soc. Biol., 153, 433-435.
- 162 - BEAN (J.W.), 1931, J. Physiol., 72, 27-48.
- 163 - BENHKE (A.R.), SHAW (L.A.), SHILLING (C.W.), THOMSON (R.M.),
MESSER (A.C.), 1934, Am. J. Physiol. 107, 13-28.
- 164 - NAHAS (G.G.), SANGER (C.), 1961, Meeting aérospace Med. Assoc.,
Chocago, cité par STRUMZA (M.V.), 1962, (N° 158).
- 165 - BASIN (M.), Contribution à l'étude des métabolismes organiques dan
la brûlure expérimentale chez le rat (Thèse Doct. Med. Lyon),
Tassin, 1963, Grenier ed.
- 166 - ROSSI (A.), SAPEGNO (E.), 1934, Boll. Soc. ital. Biol. sperim.,
2, 888-890.
- 167 - LIEBRECHT (W.), MASSART (L.), 1935, C.R. Soc. Biol., 120, 1330.
- 168 - VACCA (C.), 1945, Boll. Soc. ital. Biol. sperim., 20, 71-74.
- 169 - SCHAFFER (G.), 1957, I.Z. Physiol. ein. Arbeitsphysiol., 16,
389-399.
- 170 - KANEKO (J.J.), SMITH (J.E.), 1964, Am. J. vet. res., 25, 846-848.
- 171 - HUYNH VINH AN, FROMAGEOT (P.), 1960, Bull. Soc. Chimie Biol.,
42, 221-226.
- 172 - BINET (L.), BARGETON (D.), 1936, Ann. Physiol. Physicoch. Biol.,
12, 693-698.
- 173 - PEQUIN (L.), SERFATY (A.), 1962, C.R. Soc. Biol., 156, 1167-71.
- 174 - WALTER (F.), 1877, Arch. exp. Pathol. Pharmac., 7, 148-178.
- 175 - EPPINGER, TEDESCO, 1909, Biochem. Z., 16, 207-217.
- 176 - POLONOVSKY (M.); 1934, Ann. Physiol. Physicoch. Biol., 10, 731-
838.
- 177- SMITH (D.C.), BARRY (J.Q.), GOLD (A.J.), 1962, Am. J. Physiol.,
202, 1041-1044.
- 178 - CAMPBELL (G.S.), BROWN (E.B.jr), GOLLAN (F.), 1948, Am. J.
Physiol., 154- 185-187.
- 179 - BLESÁ (E.S.), GONZALES (N.C.), CINGOLANI (H.E.), 1965, Am. J.
Physiol. 208, 537-540.
- 180 - BANGE (C.), PERES (G.), 1963, Arch. Sc. Physiol., 17, 247-253.

- 181 - LADE (R.I.), BROWN (E.B.jr), 1963, Proc. Soc. exp. Biol. med., 112, 330-331.
- 182 - ECKEL (R.E.), POPE (C.E. II), NORRIS (J.E.C.), 1958, Am. J. Physiol., 193, 653.
- 183 - BROWN (E.B.jr), GOOT (B.), 1963, Am. J. Physiol., 204, 765-770.
- 183" - DICKERMAN (H.W.), WALKER (W.G.), 1964, Am. J. Physiol., 206-, 403-408.
- 184 - BERRY (L.J.), SMYTHE (D.S.), 1960, Am. J. Physiol., 199, 407-411;
- 185 - HIGHMAN (B.), ATLAND (P.D.), 1961, Am. J. Physiol., 201, 603-606.
- 186 - SCHAFFER (G.), WEINER (K.H.), 1960, Proc. 5th european Congress Aviat. med., Londres, 1960, pp. 520-525.
- 187 - CANNON (W.B.), HOSKINS (R.G.), 1911, Am. J. Physiol., 29, 274-279
- 188 - JOURDAN(F.), 1934, C.R. Soc. Biol., 117, 467-469.
- 189 - BINET (L.), LANXADE (H.), 1936, C.R. Soc. Biol., 122, 1011-1012.
- 190 - HERMANN (H.), JOURDAN (F.), 1942, C.R. Soc. Biol., 136, 602-603.
- 191 - PAULET (G.), CIER (J.F.), KLEPPING (J.), 1957, C.R. Soc. Biol., 151, 751-754.
- 192 - SECHZER (P.H.), EGBERT (L.D.), LINDE(H.W.), COOPER (D.Y.), DRIPPS (R.D.), PRICE (H.L.), 1960, J. appl. Physiol., 15, 454-458.
- 193 - GRANDPIERRE (R.), GROGNOT (P.), 1945, Congrès National de l'Aviation Française, Paris, 1945, Physiologie, Rapport n° 15/37, pp. 1-15.
- 194 - MARKS (B.H.), BHATTACHARYA (A.N.), VERNIKOS -DANELLIS, 1965, Am. J. Physiol., 208, 1021-1025.
- 195 - MARTIN (H.G.), LOEVENHARDT (A.S.), BUNTING (H.C.), 1918, J. exp. Med., 27, 399-412.
- 196 - LOUBIERE (R.), PFISTER (A.), L'HERMITE (P.), RAMBOURG (A.), FABRE (J.), 1964, C.R. Soc. Biol., 158, 2012-2015.
- 197 - FORTIER (C.L.), 1949, Proc. Soc. exp. Biol. med., 70, 76-78.
- 198 - LANGLEY (L.L.), CLARKE (R.W.), 1962, Yale J. Biol. Med., 14, 529-543.

199 - HALE (H.B.), WILLIAMS (E.W.), ANDERSON (J.E.), ELLIS (J.P.jr),
1964, Aerospace Med., 35, 449-451.

200 - MANSFELD, cité par BLANCHARD, PENAU et SIMONNET (n° 48).

Monsieur Rahim RASHIDI

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté

Le problème de l'Histamine (données récentes)

Vu

Les Membres du Jury,

D. Peres
J. Colobert
M. Cier

Vu et approuvé

Le Doyen de la Faculté des Sciences

Jean Brunner

M. PERES Président

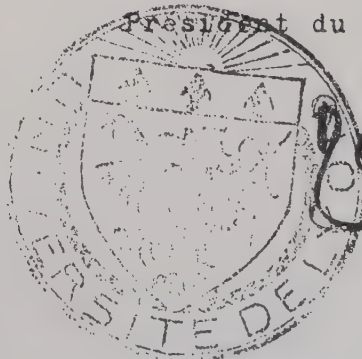
CIER }
COLOBERT } Examinateurs

Vu et accordé le permis d'imprimer

Lyon, le 5 Juillet 1965

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université,



Pinlou
1965

